

**LOKOREGIONÄRE REZIDIVE UND
FERNMETASTASEN NACH POSTOPERATIVER
STRAHLENTHERAPIE DES MAMMAKARZINOMS**

ALEXANDER ZESCHICK

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0071

Aus der Radiologischen Klinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. J. Lissner

LOKOREGIONÄRE REZIDIVE UND FERNMETASTASEN
NACH POSTOPERATIVER STRAHLENTHERAPIE DES MAMMAKARZINOMS

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexander Zeschick

aus
Lindau

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Lissner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. Überla Prof. Dr. W. Wilmanns
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. N. Willich
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	26. 11. 1987

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>EINFÜHRUNG</u>	1
2.	<u>ALLGEMEINE ASPEKTE DES MAMMAKARZINOMS</u>	4
2.1.	Lokalisation	4
2.2.	Histologie	5
2.3.	Lymphatische Ausbreitungswege	7
2.4.	TNM-Klassifikation nach UICC	10
2.5.	Die Operation des Mammakarzinoms	13
2.6.	Die Strahlentherapie des Mammakarzinoms	14
2.7.	Lokoregionäre Rezidive	17
2.7.1.	Definition	17
2.7.2.	Entstehung	18
2.7.3.	Risikofaktoren	18
2.7.4.	Zeitliches Auftreten	20
2.7.5.	Prognostische Bedeutung	20
2.7.6.	Der Einfluß der postoperativen Strahlentherapie	20
2.8.	Fernmetastasen	25
2.8.1.	Entstehung	25
2.8.2.	Lokalisation	26
2.8.3.	Risikofaktoren	26
2.8.4.	Der Einfluß der postoperativen Strahlentherapie	27
3.	<u>METHODIK, BESTRAHLUNGSTECHNIK UND PATIENTENGUT</u>	30
3.1.	Methodik und Statistik	30
3.1.1.	Ein- und Ausschlusskriterien	30
3.1.2.	Datengewinnung	30
3.1.3.	Nachverfolgung und Statistik	32
3.2.	Bestrahlungstechnik	35
3.3.	Charakterisierung des Patientenkollektivs	39
3.3.1.	Altersverteilung	39

3.3.2.	Menopausenstatus	40
3.3.3.	Histologische Einteilung	40
3.3.4.	Tumorstadium	41
3.3.5.	Lymphknotenstadium	41
3.3.6.	TN-Klassifikation	42
3.3.7.	Stadieneinteilung	43
3.3.8.	Lokalisation	43
3.3.9.	Operationstechnik	44
3.3.10.	Adjuvante Therapie	45
4.	<u>ERGEBNISSE DER POSTOPERATIVEN STRAHLEN- THERAPIE AN DER RADIOLOGISCHEN KLINIK DER LMU MÜNCHEN</u>	46
4.1.	Lokoregionäre Rezidive	46
4.1.4.	Lokalisation	46
4.1.2.	Zeitliches Auftreten	46
4.1.3.	Fernmetastasierung bei lokoregionären Rezidiven	47
4.1.4.	Abhängigkeit vom Tumorstatus	49
4.1.5.	Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	50
4.1.6.	Abhängigkeit vom TN-Status	52
4.1.7.	Abhängigkeit vom UICC-Stadium	53
4.1.8.	Rezidivlokalisierung in Abhängigkeit vom TN-Stadium	54
4.1.9.	Abhängigkeit vom Alter	55
4.1.10.	Abhängigkeit vom Menopausenstatus	55
4.1.11.	Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors	56
4.1.12.	Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik	57
4.2.	Fernmetastasen	58
4.2.1.	Lokalisation	58
4.2.2.	Zeitliches Auftreten	58
4.2.3.	Abhängigkeit vom Tumorstatus	59
4.2.4.	Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus	60
4.2.5.	Abhängigkeit vom TN-Status	62
4.2.6.	Abhängigkeit vom Stadium nach UICC	63

4.2.7.	Abhängigkeit vom Alter	64
4.2.8.	Abhängigkeit vom Menopausenstatus	64
4.2.9.	Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors	65
4.2.10.	Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik	66
4.3.	Lokalisation des ersten Rezidivs nach 5 Jahren	67
4.4.	Kontralaterales Mammakarzinom	68
4.5.	Nebenwirkungen	68
5.	<u>DISKUSSION</u>	69
5.1.	Lokoregionäre Rezidive nach postoperativer Strahlentherapie	69
5.2.	Fernmetastasen nach postoperativer Strahlen- therapie	72
5.3.	Indikation der postoperativen Strahlen- therapie	75
5.4.	Technik und Nebenwirkungen der Strahlen- therapie	81
5.5.	Schlußbemerkungen	82
5.6.	Anhang: Tabellen	87
6.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	93
7.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	95

1. EINFÜHRUNG

Seit im Jahre 1901 in Chicago erstmals eine postoperative Bestrahlung eines Mammakarzinoms durchgeführt wurde (25) hat die Frage nach Sinn und Berechtigung der Strahlentherapie keine allgemein akzeptierte Antwort erhalten. Es existiert zwar eine riesige Fülle von Berichten über die Strahlentherapie des Mammakarzinoms, aufgrund methodischer Unterschiede, etwa was die Bestrahlungstechnik, die Operationstechnik oder die statistische Auswertung und Interpretation betrifft, lassen sich jedoch trotzdem nur wenige allgemeingültige Aussagen treffen.

Zunächst sei aber ein kurzer Rückblick auf die Geschichte der Strahlentherapie gegeben. Wie bereits erwähnt, wird sie seit Beginn dieses Jahrhunderts als Ergänzung zur Operation des Mammakarzinoms eingesetzt. Als lediglich lokal wirksame Maßnahme hat sie die Aufgabe, verbliebene Tumorzellen im Operationsgebiet, vor allem aber in den regionären Lymphabflußgebieten zu vernichten. Als die Strahlentherapie eingeführt wurde, sollte sie die damals allgemein übliche radikale Mastektomie unterstützen. Später zeigte sich, daß dieses Vorgehen nicht sehr effektiv war. Die Manchesterstudien (63,64) und die Studien von Brinkley und Haybittle (11,12) beispielsweise kamen zu dem Ergebnis, daß die Bestrahlung den Behandlungserfolg eher beeinträchtigt, auf jeden Fall aber keine Verbesserung erbringt. Grund dafür war wohl die, aus heutiger Sicht, unzureichende Technik mit niedriger Dosis, niedriger Strahlungsenergie (250 kV Röntgenstrahlung) und unvollständiger Erfassung des Lymphabflußgebietes, denn die supraclaviculären und parasternalen Lymphknoten wurden teilweise nicht in das Bestrahlungsfeld miteinbezogen. Als dann nach 1940 McWhirter (55) begann, die radikale Operation durch die eingeschränkt radikale Operation zu ersetzen, fand er, daß dabei durch die adjuvante Strahlentherapie die gleichen Erfolge wie bei der radikalen Operation erzielt werden konnten. Seit dieser Zeit wurden zahlreiche Versuche unternommen, mit Hilfe

der Bestrahlung immer schonender operieren zu können (3,4,15,17,32,56,88). Die ersten Ergebnisse von Atkins (3) jedoch waren enttäuschend. Mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 23 % im Stadium II war die segmentale Mastektomie trotz Nachbestrahlung der radikalen Operation (67 %) weit unterlegen. Allerdings muß betont werden, daß die Bestrahlung bei einer Dosis von 35 - 38 Gy eines 300 kV Röntgengeräts wohl insuffizient gewesen sein dürfte. Bei der Verwendung hochenergetischer Strahlung lassen sich mit dieser Methode, vor allem bei kleinen Primärtumoren, sehr gute Ergebnisse erzielen, wie beispielsweise Amalric, Veronesi und andere (2,87,88) zeigen konnten. Diese Methode wird jedoch nur an wenigen großen Zentren angewandt.

Gegenwärtig ist die modifizierte radikale Operation die weitestverbreitete Operationstechnik. Daß auch hier bei Verwendung von Telecobaltstrahlung eine bessere lokoregionäre Tumorkontrolle gelingen kann, zeigte beispielsweise Wallgren (89, 90) in einer randomisierten Untersuchung. Er beobachtete nach acht Jahren nur in rund 7 % der bestrahlten Fälle ein lokoregionäres Rezidiv, wohingegen dieses in der Kontrollgruppe bei 26 % der Patientinnen auftrat. Bezüglich der Gesamtprognose und der Fernmetastasierung wird der Nutzen der Bestrahlung aber immer noch unterschiedlich beurteilt. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zu diesem Thema werden im allgemeinen Teil und in den Tabellen 27 bis 38 (Anhang) dargestellt. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse der Ergebnisse, die die postoperative Strahlentherapie an der Radiologischen Klinik der LMU München bezüglich Rezidiv- und Metastasenfreiheit erbrachte. Von den 422 Patientinnen, die in den Jahren 1975 bis 1979 postoperativ bestrahlt wurden, konnten 392 5 bis 9,5 Jahre nachverfolgt werden. Stichtag der Nachbeobachtung war der 30. Juni 1984. Es wurden alle Patientinnen aus dem angeführten Zeitraum in die Studie aufgenommen, bei denen eine vollständige Strahlenbehandlung nach dem an der Klinik üblichen Schema durchgeführt wurde, und bei denen vor Therapiebeginn noch keine Fernmetastasierung manifest geworden war. Die Bestrahlung erfolgte mit einem

Telecobaltgerät und einer Dosis von 40 bzw. 48 Gy MD auf Thoraxwand und Lymphabflußgebiete. Wie bereits erwähnt, gelang es bei 93 % dieser Patientinnen (392 von 422), verlässliche Angaben über den weiteren Krankheitsverlauf zu erhalten. Wenn Aussagen über den Nutzen einer Methode in der Therapie maligner Tumoren gemacht werden sollen, so bedient man sich meist der Überlebensraten nach 5, 10 oder 20 Jahren. Bezüglich dieses Kriteriums sind retrospektiv am leichtesten Angaben zu erhalten, die Menge der Untersuchungen zu diesem Thema ist daher dementsprechend groß. In dieser Arbeit soll jedoch untersucht werden, welche Ergebnisse die Strahlentherapie bezüglich der lokoregionären Rezidive und der Fernmetastasen erbrachte. Die Ergebnisse werden in Abhängigkeit von verschiedenen Tumorparametern dargestellt. Auch die Nebenwirkungen der Strahlentherapie wurden, soweit möglich, protokolliert.



2. ALLGEMEINE ASPEKTE DES MAMMAKARZINOMS

2.1. Lokalisation

Die häufigste Lokalisation des Tumors ist der obere äußere Quadrant mit etwa 45 % (75). Die Lokalisation des Tumors ist für die lymphatischen Ausbreitungswege von Bedeutung und daher auch von klinischem Interesse. Bei 5 - 10 % findet sich ein primär multifokales Wachstum.

Eine Prädisposition der linken Mamma ist, wenn überhaupt, nur minimal vorhanden; 50,34 % in der Sammelstatistik von Lane-Clayton (51) bei 13000 Fällen.

Abb. 1 zeigt die Verteilung der Mammakarzinome in der Brust.

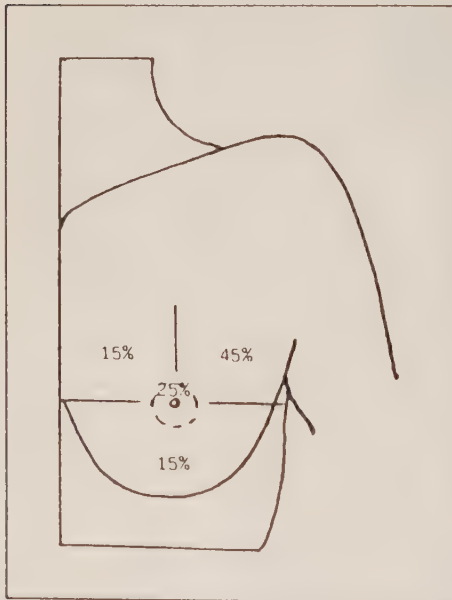


Abb. 1: Lokalisation der Mammakarzinome in der Brust nach Schmidt-Matthiesen (75).

2.2. Histologie

Die Karzinome der Brustdrüse entstammen beinahe immer dem Epithel der terminalen Milchgänge, nur ein kleiner Teil geht vom Epithel der Drüsenlobuli aus.

Grundlegend unterscheidet man die infiltrierenden und die (noch) nicht infiltrierenden Karzinome.

Definitionsgemäß hat das nicht infiltrierende, intraduktales Karzinom die Basalmembran noch nicht überschritten. Es kann daher auch nicht zu einer lymphogenen Zellaussaat gekommen sein. Bezüglich der Differenzierung unterscheidet man den papillären, cribriformen und Comedo-Typ. Dieses non-invasive Karzinom stellt gewissermaßen eine Vorstufe des infiltrierenden Milchgangskarzinoms dar. Die Angaben über seine Häufigkeit schwanken demnach beträchtlich (Abhängigkeit von Art und Zeitpunkt der Diagnosestellung) zwischen 0,5 und 10 %.

Häufigste Form mit über 80 % ist das infiltrierende, duktales Karzinom. Beim invasiven Milchgangskarzinom werden hinsichtlich Differenzierung (adenomatös, tubulär, solide, mucinös) und Bindegewebsanteil (medullär, szirrhös, Ca. simplex) zahlreiche Typen unterschieden. Oft werden die bindegewebigen Formen (szirrhöses Ca. bzw. Ca simplex) unter der Bezeichnung „Szirrhus“ zusammengefaßt. Der Szirrhus wächst strahlig infiltrierend und ist von harter Konsistenz. Diesem Typ gehören etwa drei Viertel aller Mammakarzinome an.

Demgegenüber sind die anderen Formen des invasiven Karzinoms relativ selten. Das bindegewebearme Karzinom wächst eher rundlich und ist von der Umgebung stärker abgegrenzt (etwa 5 % der Fälle). Jeweils etwa 3 % entfallen auf das mucinöse Gallertkarzinom und das lobuläre Karzinom, das vom Drüsenläppchen ausgeht. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur schwanken stark, Tab. 1 zeigt die Angaben von Denoix (26).

Sehr selten finden sich auch andere Tumore wie Sarkome, Schweißdrüsentumore o.ä. in der Brustdrüse.

Eine Sonderform stellt das Paget-Karzinom dar, bei dem sich die Tumorzellen von einem großen Milchgang ausgehend im Epithel der Mamille ausbreiten, was zu einem ekzemähnlichen Erschei-

nungsbild führt.

Das inflammatorische Karzinom bietet das Bild einer Entzündung und ist mit einer besonders schlechten Prognose verbunden.

1. Nicht infiltrierende Milchgangscarcinome	0,4 %
a) papilläres Adenocarcinom	
b) Comedocarcinom	
c) cribriformes oder polyadenoides Carcinom	
2. Infiltrierendes Milchgangscarcinom	
a) differenziert: tubuloacinös, papillär	11,3 %
b) undifferenziert oder atypisch: trabeculär mit ungeordnetem Wachstum	16,7 %
c) polymorph: mit scirrhösen, soliden, tubulären und trabeculären Strukturen	58,8 %
3. Sonderformen	
a) lobuläres oder alveoläres Carcinom	6,6 %
b) mucoides (Kolloid) Carcinom	0,4 %
c) apokrines Schweißdrüsencarcinom	1,1 %
d) Plattenepithelcarcinom	0,4 %
e) medulläres Carcinom	3,0 %

Tab. 1: Histologische Klassifizierung der Mammakarzinome mit prozentualer Häufigkeit nach Denoix (26)

Das histologische Grading versucht, die Malignität eines Tumors zu klassifizieren. Dazu wurden verschiedene Methoden entwickelt. Weit verbreitet ist die Methode von Scarff und Bloom (10,74), die Tumordifferenzierung, Kernstruktur und Mitoserate berücksichtigt und in 3 Grade einteilt.

Für die Prognose ist die Malignität des Tumors von großer Bedeutung, wie Abb.2 zeigt.

In den letzten Jahren hat sich durch die quantitative Bestimmung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe ein weiteres wichtiges prognostisches Kriterium ergeben. Hormonrezeptoren finden sich in höher differenzierten Karzinomen häufiger und können eine Indikation für eine hormonelle Therapie darstellen.

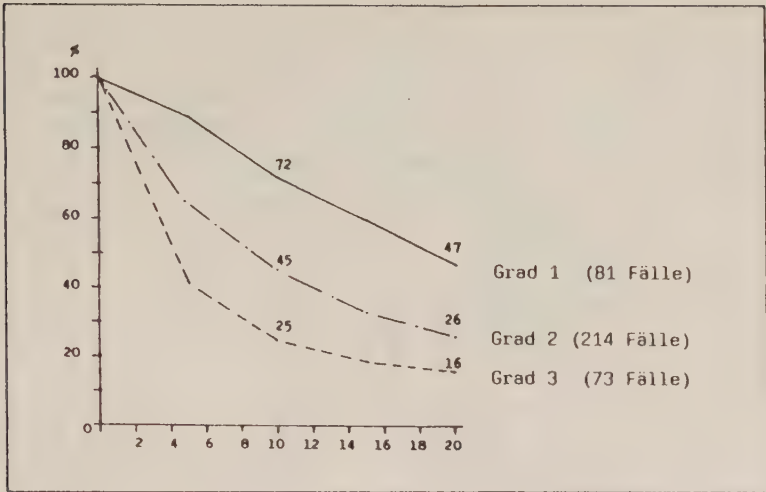


Abb. 2: Abhängigkeit der Überlebensraten vom histologischen Grading nach Kaee, Johansen (47).

2.3. Lymphatische Ausbreitungswege

Die lymphogene Tumorzellaussaat erfolgt beim Mammakarzinom sehr früh, bereits bei einer Tumormasse von einem Gramm können Tumorzellen in den Lymphknoten nachgewiesen werden (26). Diese Tatsache verdeutlicht die große Bedeutung der Lymphabflußwege bei der Operation und Bestrahlung der Brustmalignome. Der Hauptlymphdrainageweg (etwa 75 % der Lymphe) verläuft über die Achsellymphknoten (34), siehe Abb. 3. Dabei gelangt die Lymphe über die Lymphstationen am Rande des musculus pectoralis major (1) zunächst in die Gruppe der zentralen Achsellymphknoten (2), um dann über apikale Stationen (3) eventuell sogar die tiefen Halslymphknoten (4) zu erreichen. Ein kleinerer Teil der Lymphe erreicht die tiefen Achsellymphknoten über interpektorale Lymphstationen (5) zwischen den beiden Brustmuskeln. Der dritte Abflußweg schließlich führt zu den parasternalen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna (6) und kann von dort aus auch die paravertebralen

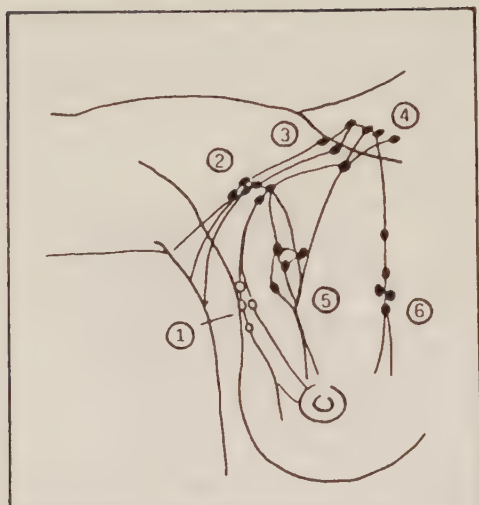


Abb. 3: Lymphabflüsse der Mamma

Interkostallymphknoten oder sogar Lymphknoten im Oberbauch erreichen. Bemerkenswert ist daneben noch, daß die parasternalen Lymphknoten jeder Seite miteinander in Verbindung stehen, und dadurch die Möglichkeit besteht, daß ein Karzinom metastatisch die andere Brustseite befällt oder ein Rezidiv eventuell sogar in den Achsellymphknoten der kontralateralen Seite entsteht. Auf jeden Fall hat die Anatomie der Lymphwege große Bedeutung für die Ausbreitung des Mammakarzinoms.

Falls eine lymphogene Tumorzellaussaat stattgefunden hat, so sind die Achsellymphknoten beinahe immer befallen. Beispielsweise fanden Urban, Marjani (85) auch bei medialen und zentralen Tumoren nur in 16 % der Fälle positive parasternale Lymphknoten, falls die Achsellymphknoten histologisch tumorfrei waren.

Die axillären Lymphknoten werden bei einer lymphogenen Ausbreitung von caudal nach cranial positiv, bevor dann schließlich die supraclaviculären Lymphknoten befallen werden, und der Einbruch in das venöse System und die Fernmetastasierung droht (34).

Der Befall der parasternalen Lymphknoten ist dagegen stark vom Tumorsitz abhängig. Da jedoch gerade die parasternalen Lymphstationen bei den gängigen Operationstechniken nicht mitentfernt werden, ergibt sich hier eine besondere Indikation für die Strahlentherapie. Abb. 4 zeigt die Häufigkeit parasternaler Lymphknotenmetastasen nach Handley (40).

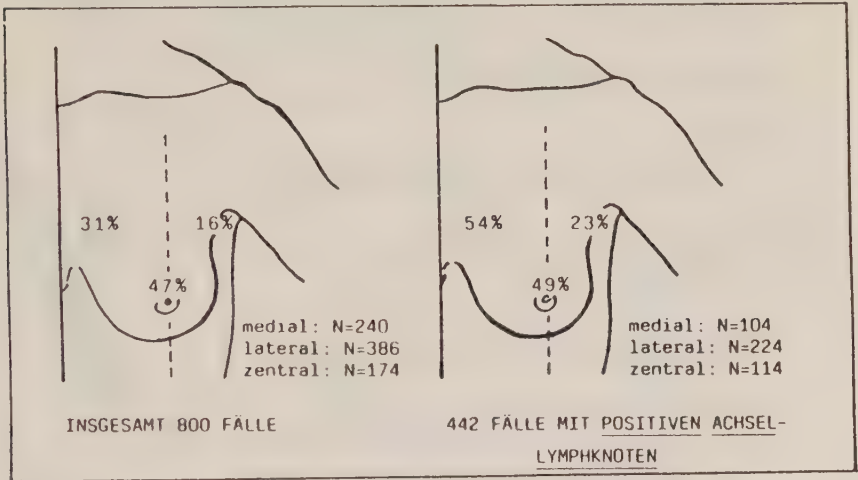


Abb. 4: Die Häufigkeit parasternaler Lymphknotenmetastasen nach Handley (40).

2.4. Die TNM-Klassifikation nach UICC

Von den zahlreichen Klassifikationen des Mammarkarzinoms hat sich heute größtenteils die internationale TNM-Klassifikation der UICC durchgesetzt. Dabei wird die klinische Klassifikation als TNM-Einteilung und die postoperativ, pathologisch erhobene Klassifikation als pTNM-Einteilung formuliert. Die folgenden Seiten zitieren den TNM-Atlas der UICC (81).

Prätherapeutische klinische Klassifikation: TN

T - Primärtumor

Tis Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ), nicht infiltrierendes intraduktales Karzinom oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

Anmerkung: Der M. Paget, kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor, wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.

T0 Kein Anhalt für einen Primärtumor.

Anmerkung: Einziehungen der Haut oder Einziehung der Mamille oder andere Hautveränderungen außer denjenigen, die unter T4b aufgeführt sind, können in T1, T2 oder T3 vorkommen, ohne die TNM-Klassifikation zu beeinflussen.

T1 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger:

T1a ohne Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel

T1b mit Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel

T2 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm, jedoch nicht mehr als 5 cm;

T2a ohne Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel

T2b mit Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel

T3 Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 5 cm;

T3a ohne Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel

T3b mit Fixation an die darunterliegende Pektoralisfaszie und/oder an den Muskel

T4 Tumor jeglicher Größe mit Infiltration in die Brustwand oder Haut.

Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, die Interkostalmuskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur.

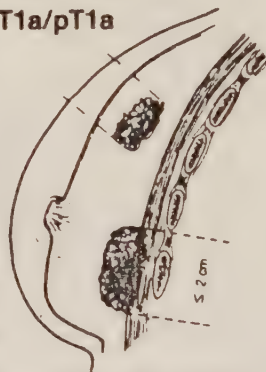
T4a Fixation an die Brustwand

T4b mit Ödem, Infiltration oder Ulzeration der Haut der Brust (einschl. Apfelsinhaut) oder mit Satellitenmetastasen der gleichen Brust

T4c beides

Anmerkung: Sog. entzündliche Karzinome sollen nicht nach T klassifiziert werden.

T1a/pT1a



T1b/pT1b

Abb. 5: Tumorausbreitung des Stadiums T 1 nach UICC

T4a/pT4a



Abb. 6: Tumorausbreitung des Stadiums T 4 nach UICC

N – Regionäre Lymphknoten

- N0 Keine palpablen homolateralen axillären Lymphknoten.
N1 Bewegliche homolaterale axilläre Lymphknoten
N1a die Lymphknoten werden als nicht befallen betrachtet;
N1b die Lymphknoten werden als befallen betrachtet.
N2 Homolaterale axilläre Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind und als befallen betrachtet werden
N3 Homolaterale supra- oder infraklavikuläre Lymphknoten, die als befallen betrachtet werden, oder ein bestehendes Armödem

Anmerkung: Ein Armödem kann durch Behinderung des Lymphabflusses verursacht werden: Lymphknoten brauchen dabei nicht palpabel zu sein.

NX Die Minimalerfordernisse zur Beurteilung der regionären Lymphknoten sind nicht erfüllt.

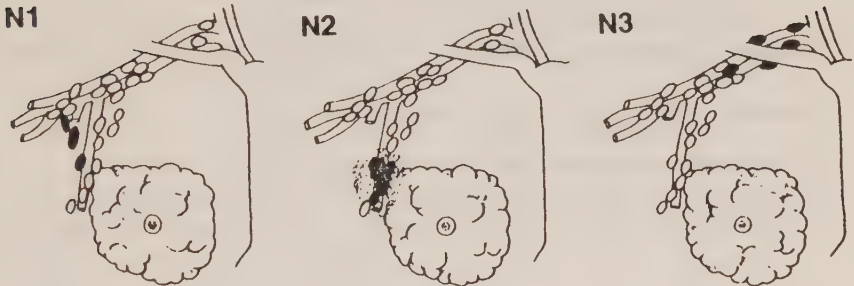


Abb. 7: Lymphknotenbefall der Stadien N1, N2 und N3 nach UICC.

Postoperative histopathologische Klassifikation: pTN

pT – Primärtumor

- pTis Präinvasives Karzinom (Carcinoma in situ).
pT0 Kein Anhalt für einen Primärtumor bei der histologischen Untersuchung des Resektates.
pT1a, pT1b entsprechen T1a, T1b und werden wie folgt unterteilt:
a) Tumor 0,5 cm oder kleiner,
b) Tumor größer als 0,5 cm, aber nicht größer als 1 cm,
c) Tumor größer als 1 cm, aber nicht größer als 2 cm.
pT2a, pT2b entsprechen T2a, T2b.
pT3a, pT3b entsprechen T3a, T3b.
pT4a, pT4b, pT4c entsprechen T4a, T4b, T4c.
pTX Die Ausdehnung der Invasion kann nicht beurteilt werden.

pN – Regionale Lymphknoten

pN0 Kein Anhalt für Befall regionärer Lymphknoten.

pN1 Invasion beweglicher homolateraler axillärer Lymphknoten.

pN1a Mikrometastasen 0,2 cm oder weniger in einem oder mehreren Knoten

pN1b Makrometastasen in einem oder mehreren Lymphknoten

(a) Metastase größer als 0,2 cm in 1-3 Lymphknoten (kleiner als 2 cm);

(b) Metastase größer als 0,2 cm in 4 oder mehr Lymphknoten (kleiner als 2 cm);

(c) Metastase erstreckt sich über die Kapsel eines Lymphknotens hinaus (Kapseldurchbruch bei Lymphknoten, kleiner als 2 cm);

(d) positiver Lymphknoten 2 cm oder größer

pN2 Invasion homolateraler axillärer Lymphknoten, die untereinander oder an andere Strukturen fixiert sind.

pN3 Invasion homolateraler supraklavikulärer oder infraklavikulärer Lymphknoten.

Anmerkung: Invasion homolateraler Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bedingt Zuordnung unter pN3

pNX Das Ausmaß der Invasion kann nicht beurteilt werden.

Tab. 2: Die Stadieneinteilung I bis IV nach UICC

Stadium I	T 1a, T 1b	N 0, N 1a	M 0
Stadium II	T 0, T 1a, T 1b	N 1b	M 0
	T 2a, T 2b	N 0, N 1a	M 0
	T 2a, T 2b	N 1b	M 0
Stadium III a	T 3a, T 3b	N 0, N 1	M 0
	T 1ab, T2ab, T 3ab	N 2	M 0
Stadium III b	T 1ab, T 2ab, T 3ab	N 3	M 0
	T 4abc	Jedes N	
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M 1

2.5. Die Operation des Mammakarzinoms

Klassisches Standardverfahren in der Therapie des Mammakarzinoms war die radikale Mastektomie, die von Rotter und Halsted gegen Ende des vorigen Jahrhunderts propagiert wurde. Sie blieb es bis gegen Ende des 2. Weltkriegs. In späteren Jahren wurden dann aber immer mehr Versuche unternommen, mit weniger verstümmelnden Eingriffen gleiche Ergebnisse zu erreichen, wobei dann oft eine zusätzliche Strahlentherapie zu Hilfe genommen wurde.

So behandelte McWhirter (55) von 1941 ab mit einfacher Mastektomie und Nachbestrahlung, Baclesse verband 1960 die Strahlentherapie mit der Tumorektomie.

Im folgenden seien zunächst die verschiedenen Operationstechniken, die in unterschiedlichem Maße auch heute noch Verwendung finden, beschrieben.

- Radikale Mastektomie nach Rotter-Halsted

Von einer weiten Umschneidung der Brust mit schräg zur Axilla verlaufender Schnittführung aus werden die Mamma, die beiden musculi pectorales und das Fett und Bindegewebe samt Lymphknoten bis in die Axillaspitze in toto entfernt. Der Wundverschluß erfolgt in der Regel primär, teilweise wird jedoch auch eine Verschiebeplastik oder die Deckung mit Spalthaut notwendig.

- Supraradikale Operationen

Die supraradikalen Verfahren kombinieren die radikale Mastektomie mit einer Entfernung parasternaler, supraclaviculärer oder eventuell sogar mediastinaler Lymphknoten. Ein heute seltenes Verfahren, das kaum Vorteile brachte.

- Modifiziert radikale Mastektomie

Der Ausdruck „modifiziert radikal“ wird sehr unterschiedlich verwendet. Es seien hier sowohl die Operation nach Patey als auch die Operation nach Auchincloss als „modifiziert radikal“ bezeichnet. Von einer querovalen Umschneidung der Brust aus wird die Mamma und das Achselhöhlenfettgewebe mit den Lymphknoten bis zur Vena axillaris entfernt. Teilweise wird auch

ein Pectoralismuskel mitentfernt. Durch die Schonung der Armlymphbahnen und der Muskulatur ist das Ergebnis hinsichtlich Armödem und Armbeweglichkeit besser als bei der radikalen Operation. Diese Technik hat sich heute zur Standardoperation entwickelt.

- Einfache und erweitert einfache Mastektomie

Die einfache Mastektomie beschränkt sich auf die Absetzung der Brustdrüse, meist von einer ovalären Umschneidung aus. Von einer erweitert einfachen Mastektomie spricht man, wenn einzelne, palpatorisch vergrößerte Lymphknoten mitentfernt werden. Allerdings wird dieser Begriff oft synonym zur modifiziert radikalen Mastektomie gebraucht.

- Subcutane Mastektomie

Im Gegensatz zur einfachen Mastektomie wird bei der subcutanen Mastektomie die Haut und die Mamille, eventuell im Hinblick auf eine Wiederaufbauplastik, belassen.

- Segmentale Mastektomie bzw. Tumorektomie

Dies bezeichnet die alleinige Entfernung des Tumorknotens inklusive einer Sicherheitszone von meist etwa 2 cm.

2.6. Die Strahlentherapie des Mammakarzinoms

Wie bereits erwähnt, ist auch die Strahlentherapie kein junges Verfahren. Del Regato (25) berichtet von einer postoperativen Bestrahlung aus dem Jahre 1901. Die Technik der Strahlentherapie unterlag jedoch bis in unsere Zeit hinein einem ständigen Wandel.

Grundsätzlich kann die Strahlentherapie vor oder nach einer Operation oder aber anstatt einer Operation als alleinige Therapie eingesetzt werden.

Die alleinige Strahlentherapie wird entweder palliativ bei weit vorangeschrittenem Stadium (z.B. beim inflammatorischen Karzinom) oder, an einigen Zentren (2,41,65), bei sehr kleinen Tumoren eingesetzt. Das letztere Verfahren ist allerdings

stark umstritten. Ansonsten wird man aber auf eine Operation nicht verzichten, da die hohen Dosen von bis zu 80 Gy, die nötig sind, um eine größere Tumormasse zu zerstören, mit zu starken Nebenwirkungen belastet sind. Dies sind starke, narbige Fibrosen von Haut und Lunge, sowie Gewebsnekrosen in Haut, Unterhaut und Thoraxwand.

Als Ergänzung zur Operation ist die Strahlentherapie heute weit verbreitet. Grundsätzlich erbringen die prae- und postoperative Bestrahlung dabei gleiche Erfolge (67,80). Meist wird die Strahlentherapie jedoch postoperativ eingesetzt. Denn die Operation ist nicht nur Therapie, sondern dient auch der vollständigen Diagnose. Das Ergebnis der histologischen Untersuchung des Amputats mit Bestimmung des histologischen Typs, des Lymphknotenstatus und neuerdings auch Rezeptorenstatus bestimmt das weitere Vorgehen.

Aufgabe der postoperativen Strahlentherapie ist es, verbliebene Tumorreste oder Mikrometastasen im Bereich der Thoraxwand und der Lymphknoten zu vernichten. Als erforderliche Dosis werden dazu meist 40 - 50 Gy angesehen (34). Bei dieser Dosis sind die Schäden im gesunden Gewebe noch vergleichsweise klein. Von besonderer Wichtigkeit sind die parasternalen, infra- und supraclaviculären und die hohen axillären Lymphknoten, die mit der Operation nicht entfernt werden. Bei radikalen Operationen werden teilweise sogar nur diese Volumina bestrahlt, und auf ein Thoraxwandfeld verzichtet.

Bezüglich der Art der Strahlung seien die ultraharten Photonen und die schnellen Elektronen als praktisch wichtigste Strahlenarten genannt.

- Die Bestrahlung mit konventionellen Röntgenstrahlen

Die konventionellen Röntgenstrahlen mit Energien zwischen 100 und 300 keV haben den Nachteil einer starken Hautbelastung, wenn ausreichende Tiefendosen erreicht werden sollen. Die Bestrahlung der ganzen Region mittels eines einzigen Stehfeldes belastet zusätzlich die Lunge sehr stark. Günstiger ist es, die Thoraxwand tangential über ein mediales und laterales Stehfeld zu erfassen und die supraclaviculären und parasterna-

len Volumina durch getrennte Felder aufzusättigen. Die konventionelle Röntgenstrahlung wird heutzutage aufgrund oben erwähnter Nachteile als ungeeignet angesehen und wurde von der Megavolttechnik verdrängt.

- Die Bestrahlung mit Megavolttechnik

Die Benutzung von Gammastrahlen und ultraharten Röntgenstrahlen (2 - 25 MeV) ist heute weit verbreitet, da durch den Aufbaueffekt die oberste Hautschicht geschont wird und eine gute Halbtiefendosis erreicht werden kann. Durch diese größere Tiefendosis kann jedoch die Thoraxwand nicht durch ein senkrechtes Stehfeld bestrahlt werden. Bei der Thoraxwandbestrahlung findet die tangentialia Pendelbestrahlung (6) und die Bestrahlung über opponierende Stehfelder (43) Verwendung. Besonders bei hohen Strahlungsenergien wird teilweise ein Bolus eingesetzt. Die regionären Lymphknoten werden durch getrennte Stehfelder behandelt. Die supraclaviculären und die hohen axillären Lymphknotenstationen werden teilweise durch ein Stehfeld oder aber durch ein vorderes und ein hinteres Stehfeld aufgesättigt (26,34). Die parasternalen Lymphknoten können durch ein getrenntes Stehfeld, eventuell auch mit

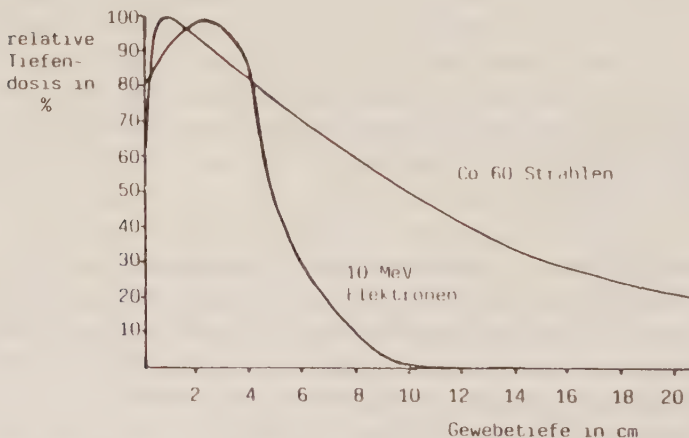


Abb. 8: Tiefendosisverlauf von Co 60 Strahlung und schnellen Elektronen nach Sauer (73).

schnellen Elektronen, bestrahlt werden. Die parasternale Region kann jedoch auch in die Zange miteinbezogen werden. Die Verwendung von schnellen Elektronen bietet durch den steilen Dosisabfall wieder die Möglichkeit einer senkrechten Thoraxwandbestrahlung.

Erwähnt sei noch die Möglichkeit der Iridiumspickung größerer Tumormassen (34).

Begonnen wird mit der Bestrahlung meist 14 Tage bis 4 Wochen nach der Operation. Einerseits sollte es postoperativ nicht schon zu erneutem Tumorwachstum gekommen sein, andererseits ist auch das gesunde Gewebe unmittelbar nach der Operation verwundbarer.

2.7. Lokoregionäre Rezidive

2.7.1. Definition

Der Begriff „lokoregionäres Rezidiv“ macht bereits deutlich, daß nicht nur Rezidive im Bereich der Thoraxwand, sondern auch solche in den ipsilateralen Lymphknotenregionen gemeint sind. Der ansonsten häufigere Begriff des Lokalrezidivs wird leider unterschiedlich gebraucht. Manche meinen damit nur das Brustwandrezidiv, andere gebrauchen ihn synonym zum lokoregionären Rezidiv. Donegan (27) beispielsweise, dessen Untersuchungen im folgenden des öfteren erwähnt werden, versteht unter dem Lokalrezidiv ein Rezidiv in den Grenzen der vorangegangenen Operation.

Grundsätzlich unterscheidet man das Brustwandrezidiv vom Rezidiv in den regionären Lymphknoten. Das Brustwandrezidiv kann in Form multipler Knötchen, meist im Bereich der Operationsnarbe, oder als mehr diffuse Lymphangiosis carcinomatosa ausgebildet sein. Ein Lymphknotenrezidiv kann in den, operativ nicht entfernten, axillären Lymphknoten oder in den supraclaviculären bzw. parasternalen Lymphknoten entstehen.

Die verschiedenen Formen des lokoregionären Rezidivs, ob lokal

oder in den verschiedenen Lymphknotengruppen, werden im folgenden meist zusammen behandelt. Die Verteilung auf die verschiedenen Lokalisationen hängt von der Therapie ab. Bei der radikalen Mastektomie überwiegen die Brustwandrezidive, bei der eher konservativen Operation mit Nachbestrahlung die Lymphknotenrezidive in der Axilla (33,36,47).

2.7.2. Entstehung

Für das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs werden mehrere mögliche Ursachen diskutiert:

- Die Entfernung des Tumors war nicht radikal.
- Es fand eine intraoperative Tumorzellaussaat statt, beispielsweise durch eine Verletzung des Tumors oder befallener Lymphgefäße. Donegan (27) sieht in diesem Mechanismus die Hauptursache der Rezidive nach radikaler Mastektomie.
- Drittens ist an eine retrograde Tumorzellaussaat aus operativ nicht entfernten Lymphknoten zu denken.
- Viertens kommt die Erstmanifestation einer Fernmetastasierung in Betracht.

2.7.3. Risikofaktoren des lokoregionären Rezidivs

Das Auftreten eines lokoregionären Rezidivs wird von verschiedenen Faktoren begünstigt. Haagensen (37) und viele andere (34,69) beschreiben eine Abhängigkeit von der Größe des Tumors und von dem Vorliegen einer Hautbeteiligung (peau d'orange), einer Ulceration oder einer Verwachsung mit der Brustwand.

Sehr deutlich ist auch die steigende Rezidivhäufigkeit mit dem Befall der Achsellymphknoten. Die Untersuchung von Donegan (27) zeigt dies sehr schön, siehe Tab. 3.

Donegan (27,28) untersuchte auch den Einfluß parasternaler Lymphknotenmetastasen auf das Rezidivrisiko. Er fand zwar im Falle positiver parasternaler Lymphknoten ebenfalls mehr lokoregionäre Rezidive, aber der Vergleich war, unabhängig vom Achsellymphknotenstatus, nicht signifikant. Gerade bei

Anzahl der pos. Lymphknoten	Fallzahl	Lokalrezidive	
		N	%
0	308	20	6,5
1	93	9	10,3
2	56	7	12,3
3-4	64	14	21,9
5-9	88	36	40,1
10-19	66	25	37,9
über 20	28	12	42,9

Tab. 3: Prozentuale Häufigkeit der Lokalrezidive in Abhängigkeit von der Zahl der befallenen Achsellymphknoten nach Donegan (27).

lateralen Tumoren kann ein Befall der parasternalen Lymphknoten eine weit fortgeschrittene Absiedelung mit hohem Rezidivrisiko signalisieren. Im allgemeinen sind die Achsellymphknoten immer noch als wichtigstes prognostisches Kriterium anzusehen.

Donegan (27) fand auch eine signifikante Abhängigkeit vom histologischen Malignitätsgrad.

Die Lokalisation scheint ebenfalls einen Einfluß auf das lokoregionäre Rezidiv zu haben. Roseman (68) fand die Rezidive bei medio-zentralen Tumoren signifikant häufiger. Auch Haagensen(37) beobachtete nach medialen Tumoren etwas mehr Rezidive. Donegan (27) fand sie nur bei zentralen Tumoren deutlich häufiger. Diese Frage muß aber sicher in Zusammenhang mit der Therapie gesehen werden.

Bemerkenswert ist auch Donegans (27) Beobachtung, daß bei 704 radikal operierten Patientinnen jene im Alter von 50 - 60 Jahren am seltensten Rezidive entwickelten, sowohl jüngere als auch ältere Patientinnen waren signifikant häufiger betroffen.

2.7.4. Zeitliches Auftreten der lokoregionären Rezidive

Die meisten Autoren berichten, daß etwa 60 - 70 % der lokoregionären Rezidive nach 2 Jahren und rund 80 - 90 % der Rezidive nach etwa 5 Jahren aufgetreten waren (27,92,95). Nur selten werden lokoregionäre Rezidive mehr als zehn Jahre nach der Therapie beobachtet. Patanaphan (62) bemerkt hierzu, daß die Rezidive um so später auftreten, je radikaler das operative Vorgehen war. Baral (5) beobachtete ein späteres Auftreten der lokoregionären Rezidive in nachbestrahlten Kollektiven.

2.7.5. Prognostische Bedeutung des lokoregionären Rezidivs

Leider geht das lokoregionäre Rezidiv sehr oft einer generellen Metastasierung voraus. Host (44,45,46) beobachtete sowohl bei den Brustwand- als auch bei den Lymphknotenrezidiven in rund 60 % eine gleichzeitig oder später auftretende Fernmetastasierung. Patanaphan (62) beobachtete in rund 50 % Fernmetastasen, bei einer 5-Jahre-tumorfreien-Überlebenszeit von 13 %. Das lokoregionäre Rezidiv zeigt also in vielen, wenn auch nicht in allen, Fällen eine schwer zu beherrschende Tumorprogression an.

2.7.6. Der Einfluß der postoperativen Strahlentherapie auf das lokoregionäre Rezidivrisiko

Die Tabellen 27 - 33 (Anhang) geben einen Überblick über die Häufigkeit des lokoregionären Rezidivs nach verschiedenen Therapieformen. Sie stellen nur eine kleine Auswahl aus der Fülle der Untersuchungen dar, wobei vor allem Studien mit größerer Fallzahl und hinreichend langer Beobachtungszeit wiedergegeben sind. Ein Vergleich der Untersuchungen ist jedoch nur sehr bedingt möglich. Die Nachbeobachtungszeit schwankt zwischen 4 Jahren und 10 Jahren, was jedoch aufgrund der Tatsache, daß in den ersten Jahren der größte Teil der Rezidive auftritt, nicht einmal so schwer wiegt. Problema-

tischer ist die sehr unterschiedliche Zusammensetzung des Patientenguts. Teilweise wurden die Ergebnisse nicht nach dem Lymphknotenstatus der Axilla aufgeschlüsselt (65). Der Befall der Achsellymphknoten jedoch spielt für die Häufigkeit der lokoregionären Rezidive eine sehr große Rolle. Die meisten Studien berücksichtigen nur die UICC-Stadien 1 und 2; beispielsweise Fisher (30,33), Host (44,45,46) und Hayward (42). Regnier (65) und Wallgren (89,90) beziehen auch Fälle im Stadium 3 mit ein. Teilweise werden auch Altersgrenzen gezogen: Fisher (30,33) und Hamilton (39) schließen Patientinnen über 70 Jahre aus, Atkins und Hayward (3,42) solche unter 50 Jahren. Aufgrund dieser Unterschiede wird im folgenden weitgehend nur auf randomisierte Vergleichsstudien zurückgegriffen. Es existiert zwar auch eine Vielzahl nicht randomisierter Studien, die zum Beispiel die postoperative Bestrahlung mit der alleinigen Operation vergleichen, aber in diesen Untersuchungen wurden die Patientinnen eben nicht zufallsmäßig für die alternativen Therapiemöglichkeiten ausgewählt, sondern oft aufgrund der klinischen Beurteilung. Daraus resultieren inhomogene Kollektive, die nur schwer vergleichbar sind, so etwa bei Zimmermann (95) oder Haagensen (36,37).

Zunächst sei nun der Einfluß der Operation diskutiert. Wie bereits erwähnt, war die radikale Mastektomie lange Zeit die Standardoperation. Es ist aber trotzdem nicht einfach, allgemeingültige Zahlen für diese Methode anzugeben. Die Kollektive, auf die sich die Rezidivraten beziehen, und demzufolge auch die Häufigkeitsangaben, schwanken erheblich. Die neueste Studie von Fisher (33) gibt 10-Jahres-Raten von 9 % für N^- und 20 % für N^+ an, wobei allerdings nur die UICC-Stadien 1 und 2 Eingang fanden. Die randomisierte Studie von Lacour (49,50) vergleicht die Ergebnisse einer radikal operierten Gruppe 1 mit einer Gruppe 2, bei der zusätzlich die parasternalen Lymphknoten entfernt wurden. Nach 10 Jahren fanden sich in Gruppe 1 24 % lokoregionäre Rezidive, in Gruppe 2 14 %. Der Anteil der Patientinnen mit positiven Lymphknoten betrug jeweils

etwa 55 %. Dieser Unterschied ist signifikant. Was das rezidivfreie Überleben insgesamt betrifft, fand Lacour jedoch keinen Vorteil der erweitert radikalen Mastektomie. Eingeschränkere Operationen erbringen demgegenüber erwartungsgemäß schlechtere Ergebnisse. Bei Patientinnen ohne Lymphknotenbefall fand Fisher (33) 10 Jahre nach einer einfachen Mastektomie 14 % lokoregionäre Rezidive, gegenüber 9 % bei der radikalen Mastektomie. Allerdings wurden bei 18 % der einfach operierten Patientinnen zu einem späteren Zeitpunkt metastatisch befallene Lymphknoten entfernt, ohne daß diese als Rezidive angesehen wurden.

In einer ebenfalls randomisierten Studie verglichen Atkins (3) und Hayward (42) die radikale Operation mit der Tumorektomie. Allerdings wurden beide Gruppen zusätzlich bestrahlt. Die erste bis 28 Gy auf die Lymphstationen, die zweite bis 38 Gy auf die ganze Brust. Nach 10 Jahren fanden sie im UICC-Stadium 1 10 % lokoregionäre Rezidive bei den radikal operierten, gegenüber 30 % bei den tumorektomierten Patientinnen. Im Stadium 2 betrugen die Rezidivraten 32 % bzw. 56 %. Die Bestrahlungsbedingungen müssen allerdings als insuffizient angesehen werden.

Alle Untersuchungen zeigen, daß der Umfang der Operation großen Einfluß auf das lokoregionäre Rezidiv hat, sowohl auf das Brustwandrezidiv, als auch auf das Lymphknotenrezidiv. Dies gilt für alle Tumorstadien.

Bezüglich der lokoregionären Rezidivhäufigkeit nach postoperativer Bestrahlung liegen einige Studien vor, die Kollektive mit und ohne Bestrahlung vergleichen. Nachfolgend sei vor allem auf jene mit Megavolttechnik und ausreichender Dosis, was bei älteren Untersuchungen noch nicht der Fall war, eingegangen. Host, Brennhovd (45,46) beobachteten nach radikaler Mastektomie bei N^+ -Tumoren signifikant weniger Rezidive in den regionären Lymphknoten, wenn eine Nachbestrahlung mit 200 keV Röntgenstrahlen oder Co-60 Strahlung stattfand. Und zwar war mit 13 % gegenüber 4,6 % bzw. 4,2 % ein signifikanter Unterschied feststellbar. Auch bei den N^- -Tumo-

ren und bezüglich des Lokalrezidivs an der Brustwand waren die Ergebnisse bei den nachbestrahlten Kollektiven meist besser, allerdings ohne ein signifikantes Niveau zu erreichen. Besonders bezüglich supraclaviculärer Rezidive war die Strahlentherapie sehr erfolgreich, Host (45) fand diese nur bei 1,4 % im nachbestrahlten Kollektiv, aber bei 6,8 % im nicht bestrahlten Vergleichskollektiv. Bezüglich genauerer Angaben zu dieser, wie auch der nachfolgend erwähnten Untersuchungen seien jeweils auch die Tabellen 27 bis 33 (Anhang) beachtet. Wallgren (89,90) berichtet über signifikant niedrigere lokoregionäre Rezidivraten, wenn die modifiziert radikale Mastektomie mit prae- oder postoperativer Bestrahlung (Co 60 oder schnelle Elektronen) kombiniert wird. Bei alleiniger Operation traten nach acht Jahren 26 %, bei prae- oder postoperativer Bestrahlung 7 % lokoregionäre Rezidive auf. In jeder der randomisierten Gruppen befanden sich etwa 35 % N⁺-Tumoren.

Fisher (33) fand nach 10 Jahren sogar etwas niedrigere lokoregionäre Rezidivraten bei einfacher Mastektomie mit Co-60 Nachbestrahlung gegenüber der radikalen Mastektomie, sowohl bei positiven wie bei negativen Achsellymphknoten. Es fällt dabei auf, daß vor allem die Brustwandrezidive bei den bestrahlten Patientinnen wesentlich seltener waren (2,8 % gegenüber 10 %). Die Lymphknotenrezidive dagegen traten bei den nur radikal operierten Patientinnen seltener auf (6,4 % gegenüber 8,4 %).

In einem randomisierten Vergleich der segmentalen Mastektomie plus Axillendisektion mit und ohne postoperativer Co 60 Bestrahlung fand Fisher (32) ebenfalls deutlich weniger lokoregionäre Rezidive im bestrahlten Kollektiv (2,9 % gegenüber 7,1 %). Die insgesamt niedrigen Rezidivraten erklären sich in diesem Fall aus der kurzen durchschnittlichen Beobachtungszeit von 3,5 Jahren.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die radikale Mastektomie oder modifiziert radikale Mastektomie mit Nachbestrahlung die wohl besten Ergebnisse erbringt, was die

lokoregionäre Rezidivfreiheit betrifft. Im Durchschnitt liegen die Rezidivquoten bei etwa 5 % für die N0 - Tumoren und bei 10 % für die N1 - Tumoren nach 5 Jahren. Allerdings kann bei frühem Stadium die radikale Operation durchaus durch beschränkere Operationen ersetzt werden. In Verbindung mit der Strahlentherapie steigt das Rezidivrisiko dadurch kaum an. Es ist allerdings die Frage, ob in jedem Fall alle Felder bestrahlt werden müssen, oder ob, in Abhängigkeit vom Tumor und der Operationstechnik eine Beschränkung auf bestimmte Felder erfolgen sollte. Besondere Bedeutung kommt natürlich den Lymphknotenregionen zu, die bei der Operation nicht revidiert werden, beispielsweise die parasternale Lymphknotenkette. Roseman (68) schließt aus eigenen Beobachtungen, daß die höhere Rezidivrate mediozentraler Tumoren durch die Strahlentherapie auf die gleiche Zahl wie bei lateralen Tumoren gesenkt werden kann. Ähnliches gilt für die supraclaviculären Lymphknoten, die bei den üblichen Operationen ebenfalls nicht entfernt werden. Host (45) zeigte diesbezüglich einen günstigen Effekt besonders für die N⁺ Tumoren. Auf die Bestrahlung dieser beiden Gebiete sollte daher grundsätzlich nicht verzichtet werden.

Die Bestrahlung der Brustwand erbringt nach radikaler Operation jedoch meist nur eine Verbesserung des Behandlungsergebnisses, wenn es sich um lymphknotenpositive Tumore handelt (33,82). Beim Vergleich zweier Gruppen, von denen eine nach der radikalen Operation eine Bestrahlung der Lymphabflußgebiete erhielt und die andere zusätzlich auch eine Bestrahlung der Thoraxwand, fand Toonkel (82) in dieser zweiten Gruppe meist nur geringfügig, im Stadium III jedoch signifikant weniger Rezidive. Auch die Zahlen von Hahn und Hallberg (38) und Roger (67) zeigen, daß die Thoraxwandbestrahlung die Brustwandrezidive deutlich vermindert, wenn das Patientengut lymphknotenpositive Fälle mit umfaßt. Bei N0-Tumoren jedoch beobachtete Weichselbaum (92) kein Brustwandrezidiv bei 41 Fällen, auch wenn auf das Thoraxwandfeld bei der postoperativen Bestrahlung verzich-

tet wurde. Bei konservativen Operationen ohne Entfernung der Achsellymphknoten wie etwa der segmentalen Mastektomie und der Tumorexzision kommt der Bestrahlung der Thoraxwand auch bei klinisch nicht befallenen Achsellymphknoten eine Bedeutung zu, wie Clark (21) zeigte.

Was die Bestrahlung der axillären Lymphknotenregion betrifft, so scheint diese bei der radikalen Mastektomie nur wenige Vorteile zu erbringen, wenn die axillären Lymphknoten operativ jedoch nicht entfernt werden, sollte auf ihre Bestrahlung nicht verzichtet werden (33,45,57).

2.8. Fernmetastasen

Das Auftreten von Fernmetastasen signalisiert, daß die Tumorerkrankung ein unheilbares Stadium erreicht hat. Auch längere Remissionen nach Chemo- oder Hormontherapie sind selten, die mittlere Überlebenszeit beträgt nur etwa 1 bis 2 Jahre (22).

2.8.1. Entstehung

Fernmetastasen treten beim Mammakarzinom leider oft sehr früh auf. Selbst bei kleinen T1 - Tumoren kann manchmal schon eine Fernmetastasierung eingetreten sein. Teilweise wird sie auch erst einige Zeit nach der primären Therapie klinisch manifest. Gerade bei den schnell gewachsenen Tumoren wird eine frühe Absiedelung oft beobachtet.

Für die Fernmetastasierung wird heute meist eine Einschwemmung von Karzinomzellen über den ductus thoracicus bzw. den ductus lymphaticus dexter in das Blutsystem verantwortlich gemacht. Genauso möglich ist der direkte Einbruch des Tumors oder seiner Lymphknotenmetastasen in den Blutkreislauf. Für die Rippen und die Pleura kann auch eine lymphogene Absiedelung angenommen werden.

2.8.2. Lokalisation

Die Angaben über die Lokalisation der Metastasen haben sich in den letzten Jahren, aufgrund neuer Untersuchungs- und Diagnosemethoden, etwas gewandelt.

Für das Auftreten der ersten Metastasen gilt dabei nach Schmidt-Mathiesen (75) folgende Reihenfolge:

Knochen (Becken, Rippen > LWS, Femur > BWS, HWS)	23 %
Lunge bzw. Pleura	15 %
lokoregionär, cervical	7-12 %
Leber	4 %
seltener ZNS, Ovar ...	

Mammakarzinommetastasen können in nahezu allen Organen auftreten, beispielsweise in Herz, Magen, Niere, Blase oder auch im Auge. Meist ist das Mammakarzinom die häufigste Ursache für Metastasen in diesen Organen. Die Lunge kann nodulär oder in Form einer lymphangiosis carcinomatosa befallen sein. Ursache für Metastasen in Knochen oder Leber ohne Befall der Lunge könnte eine Lungenpassage ohne makroskopisches Metastasenwachstum sein. Knochenmetastasen der Mamma machen sich häufig durch Schmerzen oder Spontanfrakturen bemerkbar und können durch eine Knochenszintigraphie heute relativ früh entdeckt werden.

2.8.3. Risikofaktoren

Es liegt auf der Hand, daß die bezüglich des lokoregionären Rezidivs genannten Faktoren auch für die Fernmetastasierung gelten.

Selbstverständlich erhöht sich das Risiko einer Fernmetastasierung mit der Tumorgroße und dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls (33). Eine direkte Abhängigkeit der Fernmetastasierungsrate von verschiedenen Tumorparametern wird leider nur in wenigen Studien dargestellt. Die meisten Autoren beziehen sich in ihren Studien auf die Überlebensraten als Beurteilungskriterium. Da aber die meisten Todesfälle durch die Fernmetastasen bedingt sind, lassen sich auch daraus Rückschlüsse

ziehen.

Als weitere Risikofaktoren seien daher kurz genannt:

- Histologisches Grading: Niedrigere Zelldifferenzierung beeinflußt die Überlebensraten deutlich (13,47).
- Lokalisation: Host (45) fand nach medialen Tumoren bei gleichem Achsellymphknotenbefall niedrigere Überlebensraten, Lacour (49) konnte dies allerdings nicht bestätigen.
- Alter und Menopausenstatus: Ihr Einfluß ist umstritten, die meisten Autoren konnten keinen Einfluß feststellen, nur Hamilton (39) zeigte, unabhängig vom Alter, einen negativen Effekt der Postmenopause auf die Überlebensrate.

2.8.4. Einfluß der postoperativen Bestrahlung auf die Fernmetastasierung

Zur Zeit liegen relativ wenig Untersuchungen zur Häufigkeit und Verteilung von Fernmetastasen vor, da die meisten Autoren ihre Ergebnisse anhand reiner Überlebenskurven oder tumorfreier Überlebenskurven darstellen. Die Tabellen 34 - 38 (Anhang) geben einen Überblick über einige Studien, die Zahlen für die Metastasierung angeben. Manche Untersuchungen geben nur die Gesamtrezidivrate an, also lokoregionäre Rezidive und Metastasen. Da aber die meisten Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv später auch Metastasen entwickeln, können auch diese Zahlen bedingt verglichen werden.

Um den Einfluß postoperativer Bestrahlung auf die Fernmetastasierung zu erörtern, sei wiederum zunächst der Einfluß der Operation betrachtet.

Haagensen (37) fand 5 Jahre nach radikaler Mastektomie in 38 % Metastasen bei 495 radikal operierten Brustkarzinomen.

Lacour (49,50) vergleicht in einer randomisierten Studie die radikale Mastektomie mit der um die Entfernung parasternaler Lymphknoten erweiterten Mastektomie, die Metastasierungsraten nach 10 Jahren betrugen 49 % beziehungsweise 44 %.

Ähnlich berichtet auch Hayward (42) über beinahe gleiche Zahlen 5 Jahre nach Tumorexzision (24 %) oder radikaler Mastek-

tomie (22 %) bei N0 - Tumoren. Dabei wurde bei beiden Kollektiven allerdings eine insuffiziente postoperative Bestrahlung gegeben. Für die N1 - Tumoren fand Hayward (42) aber signifikant mehr Metastasen bei den tumorektomierten Patientinnen (54 %) gegenüber der radikal operierten Vergleichsgruppe (30 %).

Für die Tumoren ohne axillären Lymphknotenbefall könnte die konservativere Operation die radikale Mastektomie also eventuell ersetzen, in allen anderen Fällen stellt eine radikale Technik allerdings weiterhin die Operation der Wahl dar. Aus diagnostischen Gründen scheint es ohnehin ratsam, in jedem Fall eine Ausräumung der Achselhöhle, zum Beispiel im Rahmen einer modifiziert radikalen Operation, durchzuführen.

Was den Einfluß der postoperativen Bestrahlung betrifft, so berichtet Host (45), daß bei Co 60 nachbestrahlten Patientinnen im Stadium II weniger Fernmetastasen (17 %) auftraten als bei den nur radikal operierten, oder mit 200 kV Röntgenstrahlen nachbestrahlten Patientinnen (je 28 %). Diese Zahlen beziehen sich allerdings nur auf einen Zeitraum von 4 Jahren. Host weist außerdem daraufhin, daß bei beiden bestrahlten Gruppen signifikant seltener gleichzeitig ein regionäres Rezidiv und eine Fernmetastasierung auftrat. Die Inzidenz einer alleinigen fernmetastasierung wurde dagegen von der Bestrahlung nicht positiv beeinflusst. Die Bestrahlung mit 200 kV Röntgenstrahlung schien die Fernmetastasierung sogar früher auftreten zu lassen, berichtet Host (46).

Die randomisierte Studie von Wallgren (89,90) stellt eine nur modifiziert radikal operierte Gruppe einem prae- oder postoperativ bestrahlten Kollektiv gegenüber. Nach einer Beobachtungszeit von 8 - 14 Jahren fand er bei den lymphknotennegativen Tumoren in beiden Kollektiven etwa in 23 % Fernmetastasen. Bei den lymphknotenpositiven Tumoren jedoch waren die Fernmetastasen im bestrahlten Kollektiv signifikant seltener (49 % gegenüber 68 %).

Auch Fisher (33) vergleicht die einfache oder radikale Mastektomie mit der postoperativen Strahlentherapie nach einfach-

er Mastektomie. Im Hinblick auf das erste Tumorrezidiv fand er in allen drei Gruppen etwa die gleichen Zahlen bezüglich der Fernmetastasen (je zwischen 30 % und 33 %). Auch eine Gegenüberstellung der N1 - Tumoren nach postoperativ bestrahlter, einfacher Mastektomie (44 % Metastasen) bzw. nach radikaler Mastektomie (42 % Metastasen) erbrachte beinahe gleiche Quoten in den beiden Kollektiven.

Ob die Strahlentherapie die Häufigkeit der Fernmetastasierung senkt, bleibt also insgesamt umstritten. Allerdings deuten die neueren Studien daraufhin, daß eine suffiziente Strahlentherapie bei den lymphknotenpositiven Tumoren durchaus zu einer niedrigeren Rate späterer Fernmetastasierungen führen kann. Jedenfalls kann durch die Strahlentherapie aber der Umfang der Operation eingeschränkt werden, ohne schlechtere Behandlungsergebnisse in Kauf nehmen zu müssen.

3. METHODIK, BESTRAHLUNGSTECHNIK UND PATIENTENGUT

3.1. Methodik und Statistik

3.1.1. Ein- und Ausschlußkriterien

Eingang in diese Studie fanden 422 Patientinnen, die nach der Operation eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms in den Jahren 1975 mit 1979 in der Radiologischen Klinik der LMU München nachbestrahlt wurden. Davon konnten 392 Patientinnen bis zum Stichtag nachbeobachtet werden.

Insgesamt wurden in dem zugrundeliegenden Zeitraum rund 500 Patientinnen mit einem Mammakarzinom behandelt. Die männlichen Patienten und die Patientinnen mit Mammasarkomen, Schweißdrüsentumoren u. ä. wurden nicht berücksichtigt. Weiterhin führten folgende Kriterien zum Ausschluß aus der Studie:

- Manifeste Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Bestrahlung
- Palliative Operation, bei der nicht alles klinisch suspekte Tumorgewebe entfernt wurde.
- Lokoregionäres Rezidiv vor Beginn der Bestrahlung.
- Abweichung vom Standardbestrahlungsplan; z. B. wenn nicht alle Felder bestrahlt wurden, oder wenn nicht mindestens eine Dosis von 36 Gy MD pro Feld erreicht wurde.

Die Operationen wurden in rund 20 verschiedenen Kliniken im Großraum München durchgeführt, von wo die Patientinnen anschließend zur Nachbestrahlung an die Radiologische Klinik überwiesen wurden.

3.1.2. Datengewinnung

Die Daten für die vorliegende Untersuchung wurden, soweit möglich, den Krankenakten der Radiologischen Klinik entnommen. Die Krankenakten enthielten in der Regel eine Kopie des Operationsberichtes und der histopathologischen Untersuchung. Im einzelnen wurden folgende Angaben für die spätere Analyse dokumentiert:

1. Alter der Patientin.
2. Der Menopausenstatus: Alle Patientinnen, bei denen die Menopause bereits erfolgt war und alle Patientinnen, bei denen eine operative oder strahlentherapeutische Behandlung der Ovarien erfolgt war, wurden als postmenopausal klassifiziert. Patientinnen, bei denen die Menopause zum Zeitpunkt der Operation noch nicht eingetreten war, wurden als prämenopausal klassifiziert. Bei 4 % der Patientinnen konnte diesbezüglich keine Einteilung getroffen werden.
3. Das TN-Staging nach UICC: Das Tumorstaging erfolgte aufgrund der beim Pathologen erfolgten Aufarbeitung des Amputats. Es handelt sich daher eigentlich um eine pT, pN - Klassifikation. In einem Teil der Fälle (7 %) wurde jedoch bei klinisch freier Achselhöhle keine Achselhöhlenausäumung durchgeführt, so daß es sich hierbei nur um die klinische TNM-Klassifikation handelt. Nur zu einem kleinen Teil (15 Fälle) waren keine Angaben zum Tumorstaging zu erhalten. Teilweise waren dies Patientinnen, die aus dem Ausland zur Nachbestrahlung angereist waren, so daß im nachhinein kaum mehr Unterlagen zu erhalten waren. Die Zahl der untersuchten Lymphknoten konnte dem pathologischen Bericht nur in einem Drittel der Fälle entnommen werden. Nur in insgesamt 9 % der Fälle wurde die Untersuchung von mindestens 10 Lymphknoten beschrieben. Das Kriterium der Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten kann daher für die Auswertung nicht verwendet werden. Da somit die Stagingqualität teilweise unzureichend war, wird im folgenden weiterhin die T,N - Klassifikation verwendet.
4. Angaben zum histologischen Typ des Tumors konnten in 95 % der Fälle gemacht werden.
5. Das histologische Grading war nur bei 7,5 % bekannt und kann daher für die Auswertung ebenfalls nicht verwendet werden. Der Rezeptorstatus wurde nur in einem einzigen Fall bestimmt.
6. Die Lokalisation des Tumors innerhalb der Brust konnte in einem Drittel aller Fälle nicht nachträglich herausgefunden werden, dies manchmal trotz vorhandener Operationsberichte.
7. Der Zeitpunkt der Operation und die Operationstechnik.
8. Der Zeitpunkt der Bestrahlung, die Bestrahlungstechnik und die applizierten Dosen.

9. Die Reaktion auf die Bestrahlung

10. Eventuelle sonstige, adjuvante Therapien, wie Chemotherapie, Ovariectomie oder Hormontherapie.

3.1.3. Nachverfolgung und Statistik

Stichtag für die Nachbeobachtung war der 30.6.1984. Ein Teil der Fälle, der im zweiten Halbjahr 1979 bestrahlt worden war, wurde jedoch über den 30.6.1984 hinaus bis zum Ablauf des 5-Jahresintervalls weiterbeobachtet. Der Nachbeobachtungszeitraum bezieht sich jeweils auf das Datum der Operation und liegt somit zwischen 5 und 9,5 Jahren. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 7 Jahre.

Ein kleinerer Teil der Patientinnen stellte sich während des ganzen Beobachtungszeitraumes regelmäßig in der Radiologischen Klinik zur Nachuntersuchung vor, so daß hier bereits aus den vorliegenden Unterlagen der weitere Verlauf dokumentiert werden konnte. Die Patientinnen wurden gebeten, sich nach 6 Wochen, danach viertel- bzw. halbjährlich zur Nachuntersuchung vorzustellen. Der größte Teil ließ sich jedoch anderenorts nachuntersuchen, manche Patientinnen wünschten auch gar keine Nachuntersuchungen mehr. In all diesen Fällen wurde versucht, über die Haus- oder Frauenärzte Angaben zum Krankheitsverlauf zu erhalten. In rund 91 % gelang es, die Frage nach dem Auftreten eines Rezidivs zu beantworten. Die Angaben bezüglich der Fernmetastasierungen beruhen dabei meist auf radiologischen (Knochenszintigramm, Lungenaufnahme, Leberzonographie ...) und laborchemischen Untersuchungen. In 2 % lehnten die Patientinnen jegliche Untersuchungen ab, waren aber subjektiv vollkommen beschwerdefrei, so daß auch hier von einer Tumorfreiheit ausgegangen werden konnte. In 7 % konnten keine Angaben zur Frage eines Rezidivs gemacht werden.

Im einzelnen versuchte die Nachverfolgung eine Antwort auf folgende Fragen zu geben:

1. Trat im Verlauf ein lokales Brustwandrezidiv auf? Wann und an welcher Stelle?
2. Trat ein regionäres Lymphknotenrezidiv auf ? Wann und in

welcher Lymphknotengruppe?

3. Traten im Verlauf Fernmetastasen auf, die auf das Mammakarzinom zurückzuführen sind? Wann und in welchen Organen traten sie zuerst auf?

4. Entwickelte sich bei der Patientin auch in der anderen Brust ein Karzinom?

5. Traten im Verlauf Bestrahlungsschäden wie eine Pneumonitis, Osteonekrosen oder ein Lymphödem auf?

Verlässliche Angaben bezüglich der ersten vier Fragen konnten insgesamt bei 392 der 422 Patientinnen gewonnen werden, dies entspricht einem Anteil von 93 %.

Bei der Analyse der Ergebnisse auf den nächsten Seiten wird nur dieser Teil des ursprünglichen Gesamtkollektivs berücksichtigt. Die Zahlen können aber trotzdem als repräsentativ betrachtet werden. Es ist nicht anzunehmen, daß sich unter den verschollenen Patientinnen überproportional viele befanden, die ein lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasen entwickelten. Es handelt sich zum einen Teil um Patientinnen, die aus dem Ausland zur Nachbestrahlung angereist waren, oder um Patientinnen, die im Verlauf der Jahre des öfteren den Wohnsitz wechselten.

Bezüglich der Frage der Nebenwirkungen war die Zahl der Patientinnen, über die die notwendigen Angaben eingeholt werden konnten, allerdings etwas niedriger. Einige nachuntersuchende Ärzte machten in ihren Berichten leider keine Angaben über ein eventuelles Lymphödem oder strahlenbedingte Veränderungen im Röntgen-Thoraxbild. Im Ergebnisteil sind die Fallzahlen, auf die sich die Prozentzahlen beziehen, jeweils angegeben. Trotzdem können diese Ergebnisse nur mit Vorsicht bewertet werden, da die Angaben teilweise nicht hinreichend objektiviert und standardisiert sind.

Für die statistische Auswertung des Datenmaterials wurde das Savod-Q Programm auf dem Rechner des Universitätsklinikums Großhadern verwendet. Die Ergebnisse wurden größtenteils in Form von Tabellen und Säulendiagrammen dargestellt. Für die Analyse wurden nur die 392 Patientinnen berücksichtigt, die

bis zum Stichtag, also mindestens 5 Jahre beziehungsweise bis zum Tod nachbeobachtet werden konnten. Für die 5-Jahres-Ergebnisse waren daher keine Hochrechnungen erforderlich. Da der Prozentsatz der somit bei der Analyse nicht berücksichtigten Patientinnen mit 7 % (30/422) gering ist, und sie größtenteils bereits frühzeitig wegen Wegzugs als verschollen ausgeschieden waren, kann angenommen werden, daß dieses Vorgehen die Ergebnisse kaum verfälscht. Die Kurven, die die kumulative Häufigkeit der Rezidive bis zum maximalen Beobachtungszeitraum von 9 Jahren zeigen, wurden nach der Methode von Cutler und Ederer (24) errechnet. Die Zahl der Patientinnen unter Risiko ist dabei jeweils angegeben. Das Zielereignis ist dabei das Auftreten eines Rezidivs. Rezidivfrei verstorbene Patientinnen wurden für den gesamten Beobachtungszeitraum als rezidivfrei mitgeführt. Für die Untersuchungen auf Gleichverteilung wurde der Chi-Quadrat-Test nach Brandt-Snedecor verwendet. Das Savod-Q Programm bietet dabei die Möglichkeit einer Standardisierung bezüglich anderer Variablen nach dem Verfahren der Summierung der Erwartungswerte oder nach dem Verfahren von Escher-Lienert.

3.2. Bestrahlungstechnik

Für die Strahlenbehandlung des Mammakarzinoms wird an der Radiologischen Klinik der LMU München seit 1960 ein Telecobaltgerät verwendet.

Die beim Zerfall des Co 60 Isotops freiwerdende Gammastrahlung hat eine Energie von 1,17 bzw. 1,33 MeV. Diese Strahlenart ist mit einem Energiedosismaximum in 0,5 cm Gewebetiefe sehr gut für die Halbtiefentherapie geeignet. Die Energiedosis an der Eintrittsstelle beträgt nur rund 60 % der maximalen Energiedosis. Dadurch wird bei der Bestrahlung eine recht gute Hautschonung erreicht.

Bei diesem Patientenkollektiv wurden die Bestrahlungen nach einem einheitlichen Plan durchgeführt. Es wurden ein laterales und ein mediales, tangentiales Thoraxfeld und ein Hals-Supra-Infraclavicular-Axillar-Feld (HSIAX) bestrahlt, wie Abb. 9 zeigt.

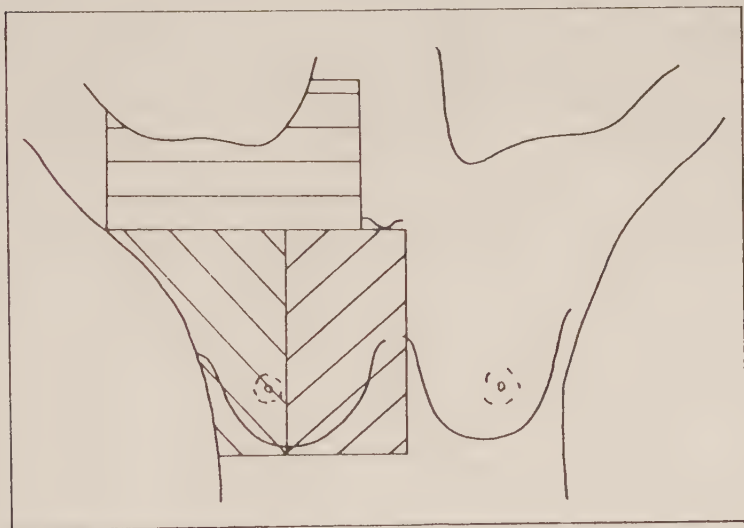


Abb. 9: Die Bestrahlungsfelder bei der Telecobaltbestrahlung des Mammakarzinoms an der Radiologischen Klinik der LMU München

Das HSIAX-Feld erfaßt die Lymphknoten der Axillenspitze und die infra- und supraclaviculären Lymphknoten. Es reicht medial bis an das Sternoclaviculargelenk heran. Da die Lymphknoten in einer Tiefe von 3 bis 4 cm vermutet werden, erhalten sie noch 80 % der Maximaldosis. Bei einer Dosis von 48 Gy MD wird in den Lymphknoten also eine Dosis von rund 40 Gy in 3 1/2 Wochen erreicht.

Die Thoraxwand wurde über ein mediales und ein laterales Feld, im Sinne tangential opponierender Stehfelder, bestrahlt.

Abb. 10 zeigt für ein Beispiel die Dosisverteilung, die sich dabei im Thorax ergibt. Im Dosismaximum (mit einem Stern gekennzeichnet) an der Thoraxoberfläche wird eine Dosis von 64 Gy erreicht, wenn auf jedes Feld 40 Gy appliziert werden. Da das gesamte Zielvolumen relativ gut innerhalb der 80 % Isodose liegt, wird also überall eine Dosis von mindestens 50 Gy erreicht. Um die parasternale Lymphknotenkette aber sicher zu erreichen, müssen die Felder, insbesondere bei adipösen Patientinnen, einige Zentimeter über die Mediane hinausreichen. Dadurch vergrößert sich aber auch das durchstrahlte Lungenvolumen. Beträchtliche Teile der Lunge erhalten dabei Dosen von 40 bis 50 Gy.

In der Regel wurde innerhalb von 4 Wochen nach der Operation mit der Bestrahlung begonnen (76,5 %). Bei 17,5 % der Patientinnen wurde die Bestrahlung zwischen der 4. und 8. postoperativen Woche begonnen. In 6 % der Fälle wurde noch später bestrahlt. In einem Fall erst nach 9 Monaten. Grund für den späten Bestrahlungsbeginn war in diesem Fall ein Ausschluß einer zuvor vermuteten Fernmetastasierung. Ansonsten wurde der Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns von der postoperativen Wundheilung und dem Allgemeinzustand der Patientin abhängig gemacht.

Die Strahlendosis wurde nach folgendem Schema verabreicht:

HSIAX-Feld

5 mal pro Woche

3 Gy MD

bis zu einer Gesamtdosis von

48 Gy MD

(bzw. 40 Gy MD) *

Thoraxfelder

abwechselnd jeden 2. Tag

4 Gy MD

bis zu einer Gesamtdosis von

40 Gy MD

* 84 % der Patientinnen (N=355) erhielten 48 Gy MD auf das HSIAX-Feld, dabei wurden allerdings in 82 % bei 39 Gy MD die Lungenspitzen abgedeckt. 15 % der Patientinnen (N=64) erhielten nur 40 Gy MD Strahlendosis auf das HSIAX-Feld, bei diesem Teilkollektiv handelte es sich fast ausschließlich um Privatpatientinnen.

Bei 3 Patientinnen wurde eine beidseitige Bestrahlung durchgeführt. Dabei wurden auch schnelle Elektronen für die Thoraxwandbestrahlung eingesetzt, und zwar im Sinne eines Stehfeldes für jede Seite des Thorax. Zusätzlich wurde dann auch ein sternales Feld mit Elektronen und Co 60 Strahlung behandelt.

Abgesehen von Hautreizungen mit Rötung und Schuppung traten kaum akute Bestrahlungsschäden auf, lediglich in 3 Fällen wurde auf die Bestrahlung hin eine Ulzeration der Haut beobachtet.

3.3. Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.3.1. Altersverteilung

Die zweigipflige Altersverteilung zeigt Abb. 11. Die jüngste Patientin war 25 Jahre, die älteste 86 Jahre alt. Der Altersmittelwert betrug 57,2 Jahre.

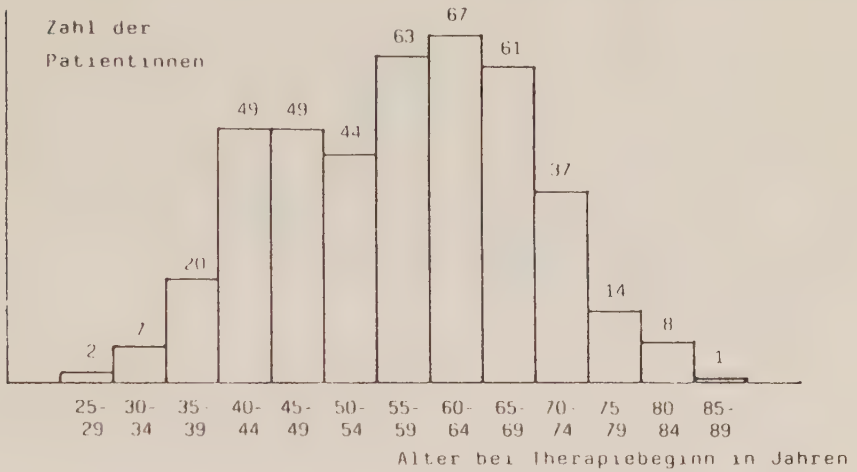


Abb. 11: Altersverteilung des Patientenkollektivs (N=422)

3.3.2. Menopausenstatus

Die Verteilung bezüglich des Menopausenstatus zeigt Tab.4, die Einteilung erfolgte dabei anhand der Angaben der Patientinnen bei der Anamnese vor Beginn der Therapie.

Bei den praemenopausalen Patientinnen war der Anteil der NO-Tumoren größer (49 %) als bei den postmenopausalen Patientinnen (38 %).

PRAEMENOPAUSE	N=108	25,6%
POSTMENOPAUSE	N=297	70,4%
unbekannt	N=17	4,0%

Tab. 4: Verteilung des Gesamtkollektivs bezüglich des Menopausenstatus

3.3.3. Histologische Einteilung

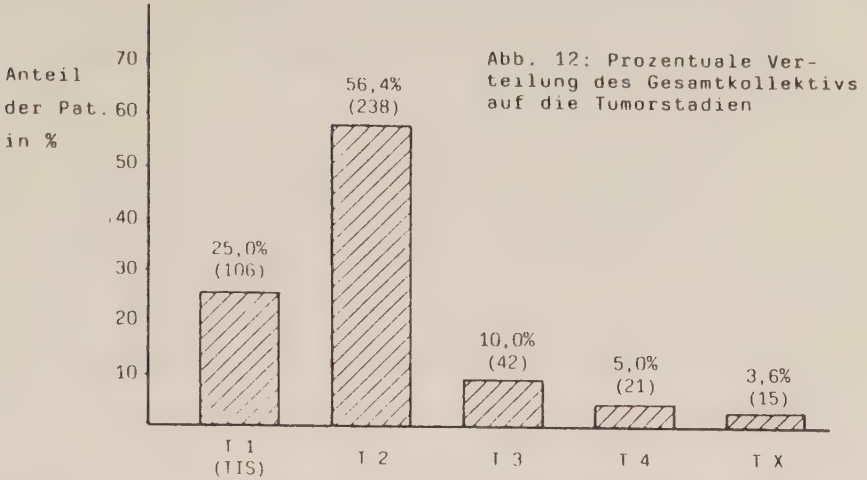
Die histologische Einteilung der Mammakarzinome ist in Tab. 5 dargestellt. Die bindegewebsreichen Formen des Mammakarzinoms wurden unter dem Begriff Szirrhos zusammengefaßt, und nicht nach den Wachstumstypen unterschieden, da diesbezüglich eine eindeutige Einteilung meist nicht möglich war.

nicht invasiv	intraduktal	N=4	0,9%
	intraalobular	N=1	0,2%
invasiv	Szirrhos	N=371	<u>87,9%</u>
	medullar	N=8	1,9%
	mucinos	N=12	2,8%
	lobulär	N=3	0,7%
unbekannt		N=23	5,4%

Tab. 5: Histologische Einteilung der Tumore im Gesamtkollektiv

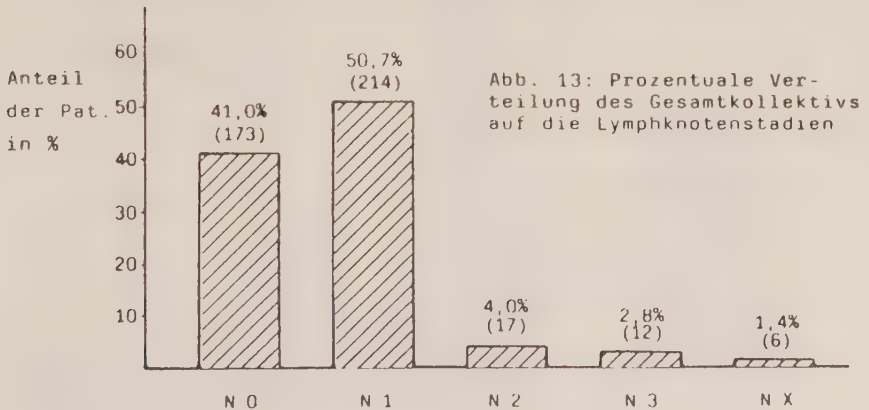
3.3.4. Tumorstadium

Abb. 13 zeigt die Verteilung der Patientinnen auf die T-Stadien 1 bis 4.



3.3.5. Lymphknotenstadium

Wie Abb. 14 zeigt, wiesen nahezu 60 % aller Patientinnen bei der Diagnosestellung einen Befall der axillären Lymphknoten auf.



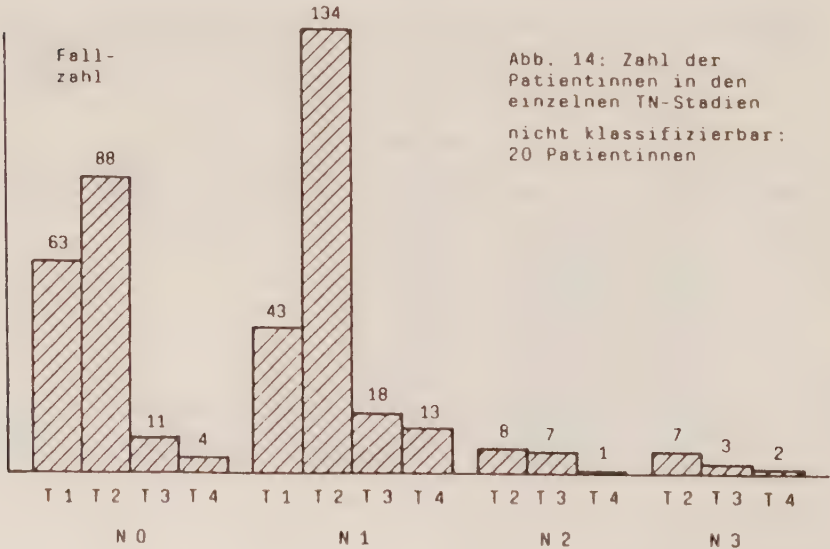
In Wirklichkeit dürfte der Anteil der Tumore mit axillären Lymphknotenmetastasen noch höher liegen, da das Lymphknotenstaging teilweise unzureichend war. Wie Tab. 6 zeigt, wurde nämlich nur in 9 % der Fälle die Aufarbeitung von mindestens 10 Lymphknoten beschrieben.

Anzahl histologisch untersuchter Lymphknoten	Fallzahl	%
unbekannt	283	67
1 - 4 Lymphknoten	33	8
5 - 9 Lymphknoten	70	16
10 - 52 Lymphknoten	36	9

Tab. 6: Anzahl der beschriebenen Lymphknoten im histologischen Bericht

3.3.6. TN-Klassifikation

Die absolute Häufigkeit der einzelnen TN-Stadien zeigt Abb. 15



3.3.7. Stadieneinteilung

Die Einteilung in die UICC-Stadien I bis III zeigt, daß beinahe 2/3 der Tumore (65 %) dem Stadium II angehörten.

Stadium I	N=63	14,9 %
Stadium II	N=265	62,8 %
Stadium III	N=79	18,7 %

Tab. 7: Verteilung des Gesamtkollektivs auf die UICC-Stadien I bis III.

nicht klassifizierbar: 15 Patientinnen (3,6 %)

3.3.8. Lokalisation

Wie Tabelle 8 zeigt fand sich eine gleichmäßige Verteilung auf die beiden Brustseiten.

Lokalisation	Fallzahl	%
linke Seite	209	49,5
rechte Seite	210	49,8
beidseitig	3	0,7

Tab. 8: Seitenverteilung der Tumore im Gesamtkollektiv (N=422)

Eine Aussage über die Lokalisation innerhalb der Brust konnte leider nur in 67,5 % gemacht werden. Die in Abb. 9 gezeigte Verteilung hat deshalb nur eingeschränkte Aussagekraft. Bei den lateralen Tumoren waren die Achsellymphknoten in 58 % befallen, bei den mediozentralen Tumoren in 51 %, bei den Tumoren mit unbekanntem Sitz in etwa 60 %.

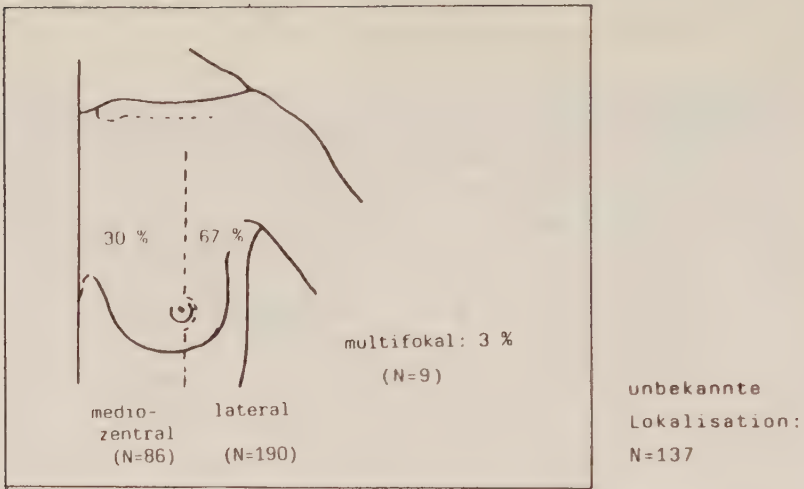


Abb. 15: Lokalisation der Tumore innerhalb der Brust

3.3.9. Operationstechnik

In rund 70 % der Fälle entsprach die Operationstechnik der modifiziert radikalen Mastektomie nach Patey oder Auchincloss, teilweise war aus den Operationstechniken die Abgrenzung gegenüber der radikalen Operation aber schwierig. Daher sind die beiden Operationstechniken in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

modifiziert radikale M.	N=307	80,5 %
radikale Mastektomie	N=33	
erweitert einfache M.	N=23	5,5 %
einfache Mastektomie	N=20	4,7 %
Tumorexzision	N=6	1,4 %
Sonstige	N=9	2,1 %
unbekannt	N=24	5,7 %

Tab. 9: Prozentuale Häufigkeit der Operationstechniken im Gesamtkollektiv (N=422)

Eine mehr oder minder vollständige Entfernung der Achsel-lymphknoten wurde insgesamt in rund 87 % durchgeführt. Bei 7 % wurden keine Lymphknoten entfernt, bei weiteren 6 % ist nicht sicher bekannt, ob eine Achselhöhlenausräumung stattfand.

Bei 4 der 422 Patientinnen wurde eine beidseitige Mastektomie durchgeführt, in drei Fällen lag ein beidseitiges Karzinom vor, in einem Fall enthielt die andere Brust nur mastopathische Veränderungen.

Für diese Studie wurden nur die Fälle zugelassen, in denen nach der Operation kein eindeutiger Hinweis auf eine lokoregionäre Tumorpersistenz oder eine bereits eingetretene Fernmetastasierung bestand.

3.3.10. Adjuvante Therapie

Neben der Bestrahlung erhielten die Patientinnen meist keine weitere Therapie, es sei denn es trat eine Progredienz ein. Lediglich in 13 Fällen (3 %) wurde ein Hormonentzug (meist als Radiomenolyse) durchgeführt. Weitere 7 Patientinnen erhielten eine prophylaktische Chemo- oder Hormontherapie.

4. ERGEBNISSE DER POSTOPERATIVEN STRAHLENTHERAPIE AN DER RADIOLOGISCHEN KLINIK DER LMU MÜNCHEN

4.1. Lokoregionäre Rezidive

Bei 30 der insgesamt 422 Patientinnen blieb der Rezidivstatus unbekannt. Bei den 392 Patientinnen, die 5-9,5 Jahre nachbeobachtet wurden, wurden in 32 Fällen lokoregionäre Rezidive gefunden. In den ersten 5 Jahren betrug die Zahl der lokoregionären Rezidive 31, dies entspricht 7,9 %.

4.1.1. Lokalisation der lokoregionären Rezidive

Wie Tabelle 10 zeigt, handelte es sich meist um Brustwandrezidive.

Lokalisation	Fallzahl
Brustwandrezidive am häufigsten im Bereich der Op.narbe (13) oder als diffuse Lymphangitis carc. (6)	24
axilläre Lymphknoten	8
parasternale L.kn. (1 kontralateral)*	
supraclaviculäre L.kn.	5
multiple L.kn.	1
cervicale L.kn.	1

* bei der Pat. lag zusätzlich ein Brustwandrezidiv vor

Tab. 10: Lokalisation der lokoregionären Rezidive (Mehrfachnennungen)

4.1.2. Zeitliches Auftreten der lokoregionären Rezidive

Die lokoregionären Rezidive traten größtenteils innerhalb der ersten drei Jahre nach der Operation auf, wie Abb.17 zeigt.

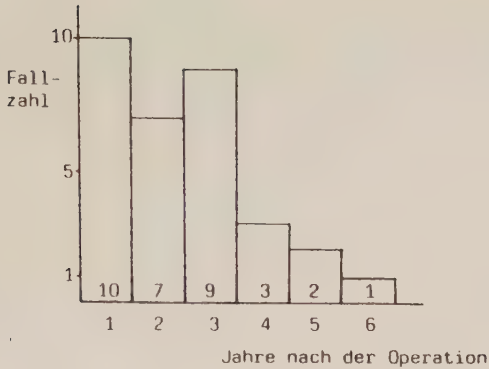


Abb. 16: Zeitliches Auftreten der lokoregionären Rezidive

4.1.3. Fernmetastasen bei lokoregionären Rezidiven

Wie Tabelle 11 zeigt, entwickelten 90 % aller Patientinnen mit lokoregionärem Rezidiv im Beobachtungszeitraum von 5 bis 9,5 Jahren Fernmetastasen.

vor dem lokoreg. Rez.	6 Fälle
gleichzeitig	8 Fälle
bis 6 Mon. danach	11 Fälle
6 Mon. bis 1 Jahr danach	2 Fälle
1 bis 3 Jahre danach	2 Fälle
später als 3 Jahre danach	-
keine Fernmetastasen	3 Fälle

Tab. 11: Zeitliches Auftreten der Fernmetastasen bei Patientinnen mit lokoregionären Rezidiven nach einem Beobachtungszeitraum von 5-9,5 Jahren

Kasuistik der drei Patientinnen, die nach dem lokoregionären Rezidiv bislang keine Fernmetastasen zeigten:

Bei einer Patientin kam es zu einem ausgedehnten Rezidiv der Brustwand und der axillären Lymphknoten nach einem über 5 cm

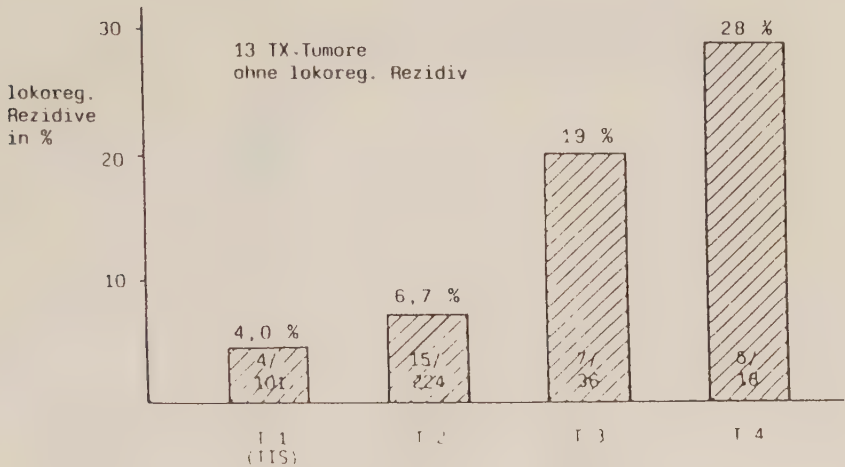
großen Karzinom mit verbackenen Lymphknotenmetastasen (T3 N2). Die Primärtherapie bestand in einer subcutanen Mastektomie mit Achselhöhlenausräumung und Nachbestrahlung. In der Folge des operativ und strahlentherapeutisch nicht beherrschbaren Rezidivs verstarb die Patientin nach 5 Jahren.

Bei einer anderen Patientin mit einem an der Brustwand fixierten Tumor (T4 N1 M0) trat 2 1/2 Jahre nach der Primärtherapie ein kleines Narbenrezidiv und nach 5 Jahren ein ausgedehntes Karzinom der anderen Brust auf. Nach nunmehr 6 Jahren zeigt die Patientin keinen Anhalt für ein erneutes Rezidiv.

Bei der dritten Patientin war ein Karzinom T2 N1 radikal operiert und nachbestrahlt worden. Nach 2 Jahren wurde ein axilläres Lymphknotenrezidiv chemotherapeutisch behandelt. Die Patientin ist jetzt, nach insgesamt 6 1/2 Jahren Beobachtungszeit, tumorfrei.

4.1.4. Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit vom Tumorstatus

Die Häufigkeit der lokoregionären Rezidive in den T-Stadien 1 bis 4 zeigt die Abb. 17.



nicht berücksichtigt: 13 TX Tumore ohne lokoreg. Rezidiv

Abb. 17: Prozentuale Häufigkeit der lokoregionären Rezidive in den T-Stadien 1 bis 4 nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.1.5. Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die Abhängigkeit der lokoregionären Rezidive vom Lymphknotenstatus N0 bis 3 zeigt Abb. 18.

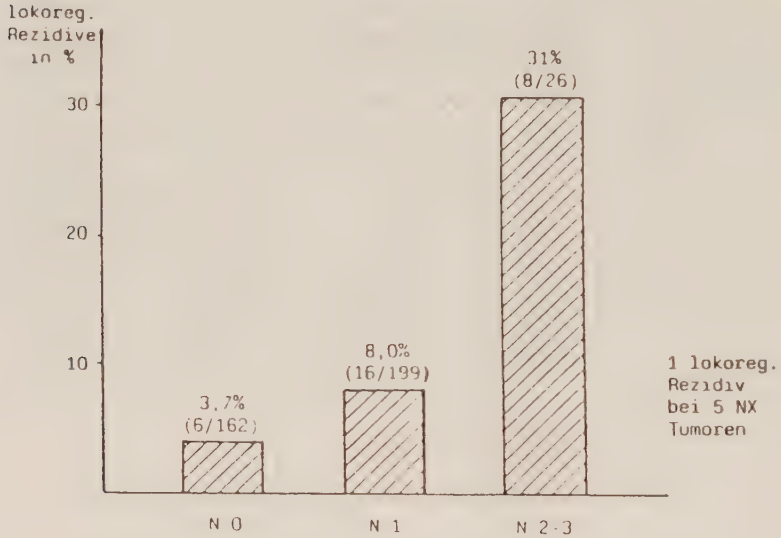


Abb. 18: Prozentuale Häufigkeit der lokoregionären Rezidive in den Lymphknotenstadien N 0 bis 3 nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

Die Häufigkeit der lokoregionären Rezidive in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus nach einer Beobachtungszeit von bis zu 9 Jahren zeigt Abb. 19.

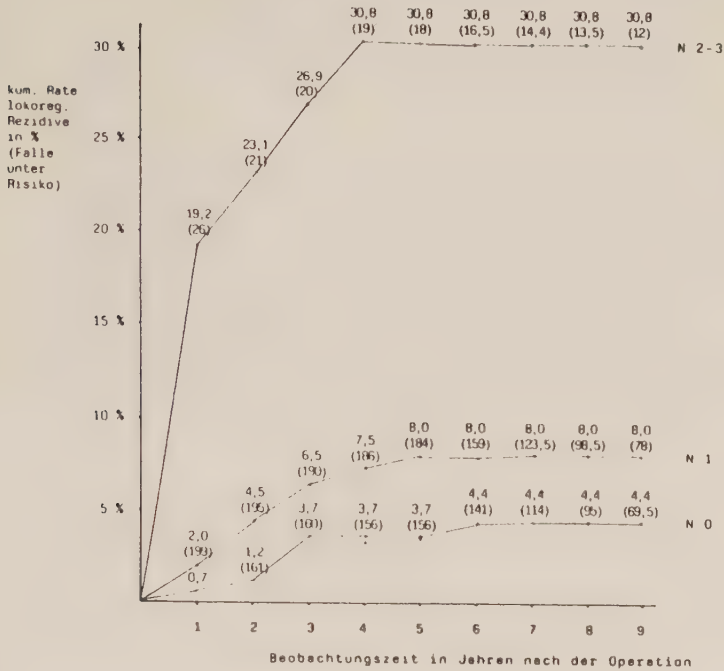
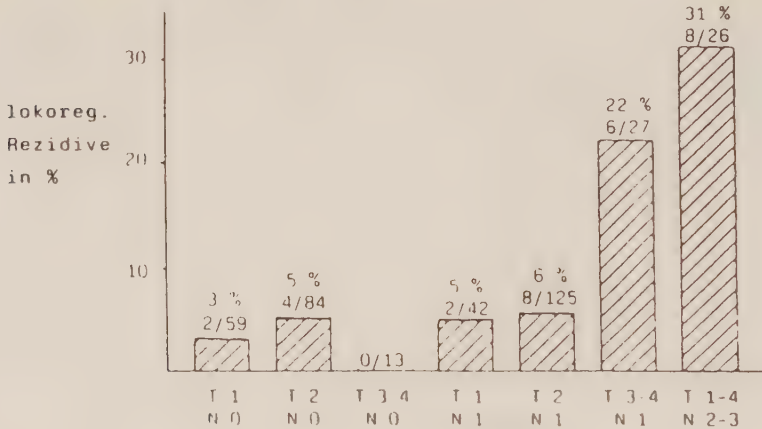


Abb. 19: Kumulative Häufigkeit der lokoregionären Rezidive in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus nach einer Beobachtungszeit von 5 - 9 Jahren.

4.1.6. Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit vom TN-Status

Die Häufigkeit der lokoregionären Rezidive in den TN-Stadien nach UICC zeigt die Abb. 20.



nicht berücksichtigt: ein lokoregionäres Rezidiv bei 16
Tumoren TX und/oder NX

Abb. 20: Prozentuale Häufigkeit der lokoregionären Rezidive
in den TN-Stadien nach einer Beobachtungszeit von
5 Jahren.

4.1.7. Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Die Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit der lokoregionären Rezidive bei einer Aufschlüsselung nach den UICC-Stadien I bis III. UICC-Stadium IV (Tumoren mit Fernmetastasen) wurden in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt.

Stadium I	2/59	3 %
Stadium II	14/251	6 %
Stadium III	14/69	20 %

1 lokoregionäres Rezidiv bei 13 nicht klassifizierbaren Tumoren

Tab. 12: Häufigkeit der lokoregionären Rezidive in den UICC-Stadien I bis III nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.1.8. Rezidivlokalisation in Abhängigkeit vom TN-Stadium

Eine Aufschlüsselung der lokoregionären Rezidive nach ihrer Lokalisation und dem Staging des Primärtumors zeigt die Tabelle 14.

	T 1 N 0	T 2 N 0	T 3-4 N 0	T 1 N 1	T 2 N 1	T 3-4 N 1	T 1-4 N 2-3
Brustwand							
an der Narbe	1	1		1	3	3	3
sonstige	1	1			3	2	4
Lymphknoten							
axillär		3			2		3
supraclaviculär		1		2	1		1
parasternal					1*		
cervical						1	
multipel					1		
Gesamt. (Mehrfachnennungen)	2/59	5/84	0/13	2/42	8/125	6/27	8/26

* das einzige parasternale Lymphknotenrezidiv fand sich auf der kontralateralen Seite des Sternums

nicht aufgeführt: 1 Narbenrezidiv bei 16 TX und/oder NX Tumoren

Tab. 13: Verteilung der verschiedenen Formen des lokoregionären Rezidivs auf die TN-Stadien nach einer Beobachtungszeit von 5-9,5 Jahren.

4.1.9. Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit vom Alter

Abb. 21 zeigt die Abhängigkeit der lokoregionären Rezidive vom Lebensalter, die sich ergibt, wenn 5 Altersklassen gebildet werden. Die größere Rezidivhäufigkeit bei den jüngeren Patientinnen ist auch bei einer Standardisierung nach dem Lymphknotenbefall nicht signifikant.

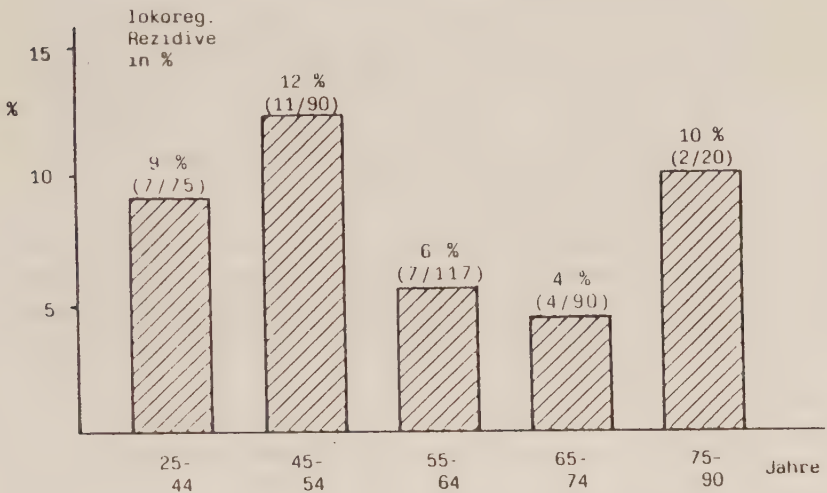


Abb. 21: Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit vom Lebensalter nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.1.10. Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Die Häufigkeit der Rezidive bei den prae- bzw. postmenopausalen Patientinnen zeigt Tab. 14, die Verteilung ist nicht signifikant unterschiedlich.

	lokoreg. Rezidive	
	Fallzahl	%
PRAEMENOPAUSE	13/105	12 %
POSTMENOPAUSE	18/272	7 %

Kein lokoregionäres Rezidiv bei 15 Patientinnen mit unbekanntem Menopausenstatus

Tab. 14: Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit vom Menopausenstatus nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.1.11. Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

Die Aufschlüsselung der lokoregionären Rezidive nach dem Sitz des Primärtumors wie sie Tabelle 15 zeigt, hat durch die große Zahl der Fälle mit unbekannter Lokalisation nur eingeschränkte Aussagekraft. Der Unterschied zwischen den lateralen und mediozentralen Tumoren ist nicht signifikant.

	lokoreg. Rezidive	
	Fallzahl	%
lateral Tumor Sitz	15/178	9 %
mediozentraler Tumor Sitz	7/83	8 %
unbekannte Lokalisation	8/131	5 %

Tab. 15: Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.1.12. Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Tabelle 16 zeigt, daß auch in der Gruppe mit kleinerer Strahlendosis auf das HSIAX-Feld die lokoregionären Rezidive nicht häufiger auftraten.

Thoraxwand 40 Gy HSIAX-Feld 48 Gy	26/333	7,8 %
Thoraxwand 40 Gy HSIAX-Feld 40 Gy	5/56	8,9 %
beidseitige Bestr.	bei 3 Fällen kein Rez.	

Tab. 16: Lokoregionäre Rezidive in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.2. Fernmetastasen

Bei 30 der insgesamt 422 Patientinnen blieb der Fernmetastasenstatus unbekannt. Bei den 392 Patientinnen, die 5-9,5 Jahre nachbeobachtet wurden, wurden in 147 Fällen Fernmetastasen diagnostiziert. In den ersten 5 Jahren betrug die Zahl der manifest gewordenen Fernmetastasierungen 130, dies entspricht 33,2 %.

4.2.1. Lokalisation der ersten Metastasen.

Tabelle 17 zeigt die Lokalisation der ersten Metastasen nach der Primärtherapie des Mammakarzinoms.

Lokalisation	Fallzahl	%
Skelett	53	36,1 %
Lunge	28	19,1 %
ZNS	10	6,8 %
Leber	7	4,8 %
kontralat. Lymphkn.	4	2,7 %
Mediastinum	3	2,0 %
Haut	2	1,4 %
Peritoneum	1	0,7 %
Blase	1	0,7 %
primär multipel	36	24,5 %
unbekannt	2	1,4 %

Tab. 17: Lokalisation der ersten Metastasen nach einer medianen Beobachtungszeit von 7 (5-9,5) Jahren

4.2.2. Zeitliches Auftreten der Fernmetastasen

Das zeitliche Auftreten der Fernmetastasen ist in Abb. 22 dargestellt.

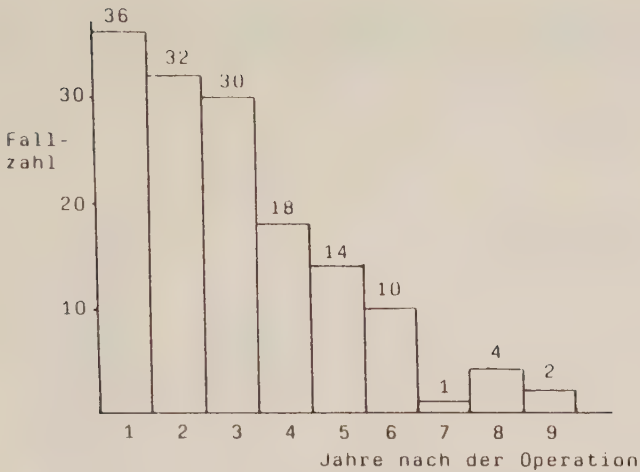


Abb. 22: Zeitliches Auftreten der Fernmetastasen. Nach dem 5. Jahr der Beobachtung bezieht sich die Darstellung nur noch auf ein Restkollektiv.

4.2.3. Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Tumorstatus

Die Häufigkeit der Fernmetastasen in den T-Stadien 1 bis 4 zeigt die Abb. 23.

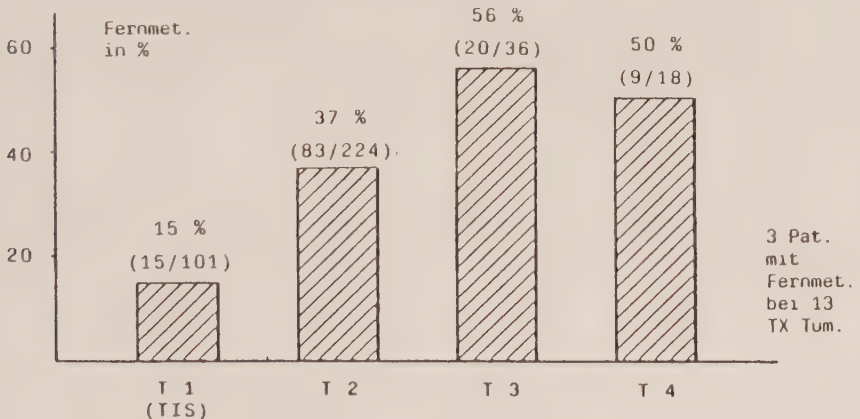
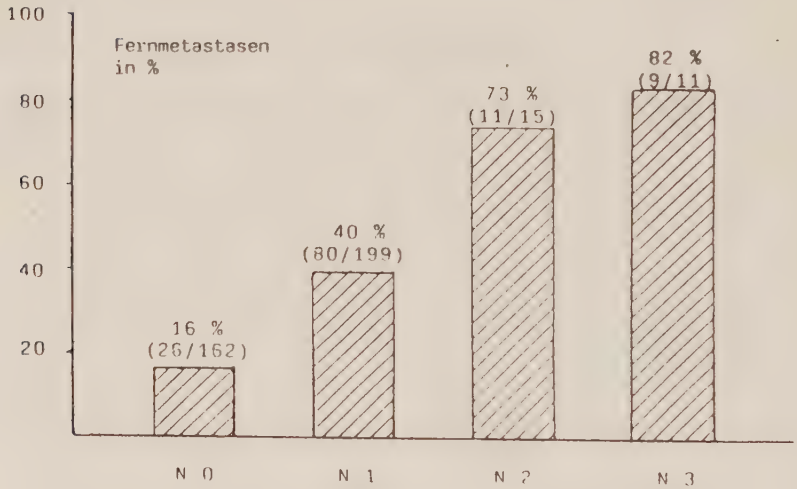


Abb. 23: Prozentuale Häufigkeit der Fernmetastasen in den T-Stadien 1 bis 4 nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.2.4. Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus

Die Abhängigkeit der Fernmetastasen vom Lymphknotenstatus

N0 bis N3 zeigt Abb. 24.



4 Patientinnen mit Fernmetastasen bei 5 NX Tumoren

Abb. 24: Prozentuale Häufigkeit der Fernmetastasen in den Lymphknotenstadien N0 bis 3 nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

Die Häufigkeit der Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus nach einer Beobachtungszeit von bis zu 9 Jahren zeigt Abb. 25.

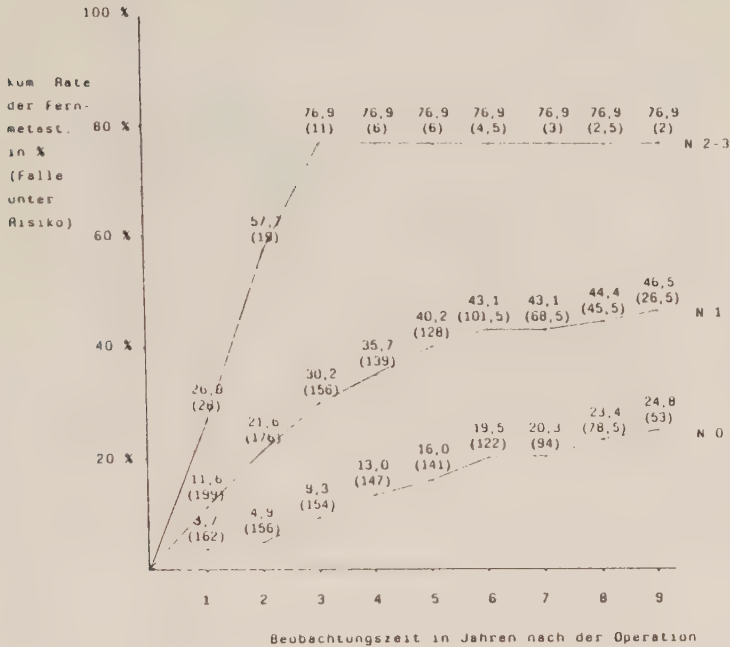
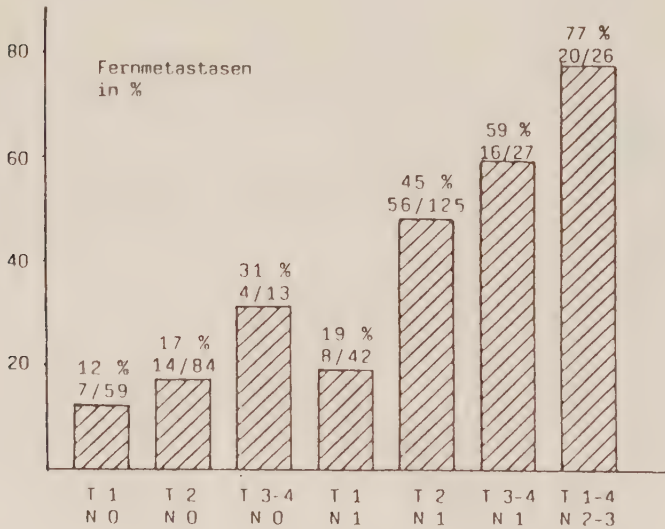


Abb. 25: Kumulative Häufigkeit der Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus nach einer Beobachtungszeit von 5 - 9 Jahren.

4.2.5. Fernmetastasen in Abhängigkeit vom TN-Status

Die Häufigkeit der Fernmetastasen in den TN-Stadien nach UICC zeigt Abb. 25.



5 Patientinnen mit Fernmetastasen bei 16 Tumoren TX und/oder NX

Abb. 26: Prozentuale Häufigkeit der Fernmetastasen in den TN-Stadien nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren

4.2.6. Fernmetastasen in Abhängigkeit vom UICC-Stadium

Die Tabelle 18 zeigt die Häufigkeit der Fernmetastasen bei einer Aufschlüsselung in die UICC-Stadien I bis III.

UICC-Stadium IV (Tumoren mit Fernmetastasen bei der Diagnose) wurde in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt.

Stadium I	7/59	12 %
Stadium II	18/251	31 %
Stadium III	42/69	61 %

3 Patientinnen mit Fernmetastasen bei 13 nicht klassifizierbaren Tumoren

Tab. 18: Häufigkeit der Fernmetastasen in den UICC-Stadien I bis III nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.2.7. Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Alter

Abb. 27 zeigt die Abhängigkeit der Fernmetastasen vom Lebensalter, wenn 5 Altersklassen gebildet werden. Die etwas grössere Fernmetastasierungshäufigkeit bei den jüngsten und den ältesten Patientinnen ist nicht signifikant.

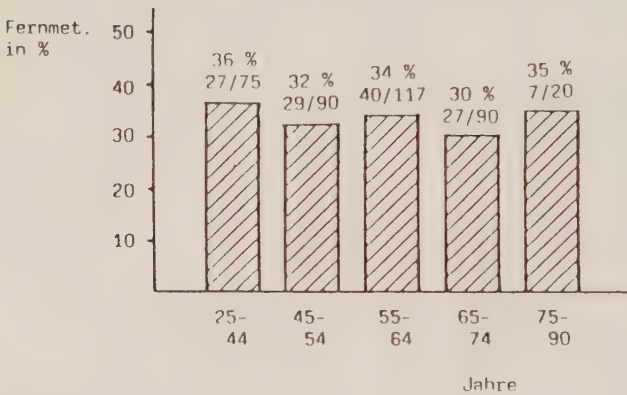


Abb. 27: Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Lebensalter nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.2.8. Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Menopausenstatus

Die Häufigkeit späterer Fernmetastasierungen bei den prä- und postmenopausalen Patientinnen zeigt Tabelle 19, der Unterschied ist jedoch noch nicht signifikant.

	Metastasen	
	Fallzahl	%
PRAEMENOPAUSE	40/105	38 %
POSTMENOPAUSE	85/272	31 %

5 Fernmetastasierungen bei 15 Patientinnen mit unbekanntem Menopausenstatus

Tab. 19: Fernmetastasen in Abhängigkeit vom Menopausenstatus nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.2.9. Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

Die Aufschlüsselung der Fernmetastasierungen nach dem Sitz des Primärtumors zeigt Tabelle 20. Da bei einer großen Zahl der Patientinnen die Lokalisation des Tumors nicht bekannt war, hat die Tabelle nur wenig Aussagekraft. Das größere Metastasierungsrisiko der lateralen Tumoren ist nicht signifikant.

	Metastasen	
	Fallzahl	%
lateralen Tumorsitz	59/178	33 %
mediozentralen Tumorsitz	20/83	24 %
unbekannte Lokalisation	51/131	39 %

Tab. 20: Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.2.10. Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik

Das Teilkollektiv der Privatpatientinnen, das nur 40 Gy MD auf das HSIAX-Feld erhielt, zeigte im Verlauf seltener Metastasenwachstum, der Unterschied war allerdings noch nicht signifikant.

Thoraxwand HSIAX-Feld	40 Gy 48 Gy	117/333	35 %
Thoraxwand HSIAX-Feld	40 Gy 40 Gy	13/56	23 %

Beidseitige Bestr.: Keine Metastasen bei 3 Pat.

Tab. 21: Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Bestrahlungstechnik nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.3. Lokalisation des ersten Rezidivs nach 5 Jahren

Tabelle 22 zeigt die Lokalisation des ersten Rezidivs nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren, ohne Berücksichtigung weiterer späterer Rezidivmanifestationen. Neben dem Gesamtkollektiv der 392 vollständig nachbeobachteten Patientinnen zeigt die Tabelle auch die häufigen Lymphknotenstadien N0 und N1.

Ort des ersten Rezidivs	Gesamt (N=392)	N 0 (N=162)	N 1 (N=199)
Brustwand	8 (2,0%)	2 (1,2%)	4 (2,0%)
Lymphknoten	6 (1,5%)	1 (0,6%)	5 (2,5%)
- axillär	2	1	1
- parasternal	-	-	-
- supraclavic.	3	-	3
- cervical	1	-	1
Brustwand + Lymphknoten	3 (0,8%)	-	1 (0,5%)
Metastasen	108 (27,6%)	21 (13,0%)	69 (34,7%)
- Skelett	44	10	29
- Lunge	18	3	11
- Leber	6	1	5
- ZNS	6	-	4
- sonstige	8	1	5
- multipel	26	6	15
multifokal	8 (2,0%)	2 (1,2%)	3 (1,5%)
- Brustw. + Met.	4	1	2
- L.kn. + Met.	2	-	-
- Br.w.+L.k.+M.	2	1	1
kein Rezidiv	259 (66,1%)	136 (84,1%)	117 (58,8%)

Tab. 22: Lokalisation des ersten Rezidivs nach einer Beobach-
tungszeit von 5 Jahren

4.4. Kontralaterales Mammakarzinom

Bei 26 der 392 nachverfolgten Patientinnen, dies entspricht 6,6 %, entwickelte sich in beiden Brüsten ein Karzinom. 7 Patientinnen waren bereits früher wegen eines Mammakarzinoms behandelt worden, 3 Patientinnen kamen mit einem primär beidseitigen Karzinom. Bei 16 Patientinnen wurde innerhalb von 5 Jahren nach der postoperativen Bestrahlung in der Radiologischen Klinik ein Karzinom der anderen Brust diagnostiziert.

Bei den Patientinnen mit einem zweiten Mammakarzinom traten auch die Rezidive überdurchschnittlich häufig auf, lokoregionäre Rezidive in einem Viertel (7/26), und Fernmetastasen in der Hälfte (13/26) der Fälle nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren.

4.5. Nebenwirkungen

Bei 33 % der Patientinnen (120/363) wurden radiologisch Strahlenfibrosen der Lunge beschrieben.

Osteonekrosen der Rippen wurden bei 6 % der Patientinnen (22/363) gefunden.

Die Häufigkeit des Armlymphödems bei den verschiedenen Operationstechniken zeigt Tab. 23.

Lymphödem des Armes	Häufigkeit
insgesamt	33 % (125/377)
nach radikaler Mastektomie	52 % (12/29)
nach modifiziert oder erweitert einfacher Mastektomie	33 % (98/301)
nach eingeschränkter Operation ohne Lymphknotenentfernung	19 % (4/21)

(11 Lymphödeme bei 26 Pat. mit unklass. oder unbek. Op.technik)

Tab. 23: Häufigkeit der Lymphödeme des Armes bei 377 Patientinnen

5. DISKUSSION

Bevor die Frage der Indikation der Strahlentherapie erörtert werden soll, seien zunächst die Ergebnisse der postoperativen Strahlentherapie an der Radiologischen Klinik der LMU München betrachtet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf eine ausführliche Gegenüberstellung mit anderen Studien an dieser Stelle verzichtet. Die Ergebnisse anderer Untersuchungen wurden bereits im allgemeinen Teil dargestellt, im Anschluß an dieses Kapitel ist nochmals eine kurze Übersicht in Form der Tabellen 27 bis 36 gegeben.

An der Radiologischen Klinik der LMU München wird ein Telecobaltgerät verwendet, und es werden damit 40 bzw. 48 Gy MD auf die einzelnen Bestrahlungsfelder verabreicht.

Es wurden retrospektiv die Ergebnisse der zwischen 1975 und 1979 durchgeführten Bestrahlungsserien analysiert. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Juli 1984 also 5 bis 9,5 Jahre. Bereits an der Zusammensetzung des Patientenkollektivs wird deutlich, daß sich im Laufe des letzten Jahrzehnts ein Wandel vollzogen hat. Etwa 70 % der Karzinome wurden modifiziert radikal operiert. Damit wurde die radikale Mastektomie als operatives Standardverfahren abgelöst. Noch eingeschränktere Verfahren wie etwa die einfache Mastektomie fanden bei den nachbestrahlten Patientinnen nur selten Verwendung. Außerdem wiesen rund 60 % aller Patientinnen bei der Diagnosestellung einen Lymphknotenbefall auf. In beinahe allen früheren Studien wurden überwiegend Patientinnen ohne Befall axillärer Lymphknoten zur Nachbestrahlung überwiesen (33,45,47,66,89). Es findet sich aber auch ein großer Anteil (beinahe 20 %) an Tumoren des Stadiums III. Palliativ operierte Tumore wurden in diese Studie nicht miteinbezogen.

5.1. Lokoregionäre Rezidive nach postoperativer Strahlentherapie

Über die Entstehung lokoregionärer Rezidive existieren unter-

schiedliche Vorstellungen. Als Ursachen kommen eine nicht radikale Tumorentfernung oder intraoperative Tumorzellaussaat, eine retrograde Tumorabsiedelung aus nicht entfernten Lymphknotenstationen und die Erstmanifestation einer Fernmetastasierung in Betracht. Die Häufigkeit lokoregionärer Rezidive steht in direktem Zusammenhang mit dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls (27), außerdem wurde eine Abhängigkeit von der Tumorgroße, dem histologischen Malignitätsgrad, der Lokalisation des Tumors und dem Lebensalter der Patientinnen gefunden (34,37,68). Natürlich ist die Zahl der lokoregionären Rezidive auch von der Therapie abhängig. Wird lediglich eine radikale Operation durchgeführt sind bei N0-Tumoren 5-10 % und bei N1-Tumoren 20-30 % lokoregionäre Rezidive zu erwarten (33,37,45,86). Die postoperative Strahlentherapie soll die Anzahl lokoregionärer Rezidive aus verbliebenen Tumorresten und nicht entfernten Lymphknoten reduzieren. Gerade bei den eingeschränkteren Operationen wie der heute üblichen modifiziert radikalen Mastektomie kommt der postoperativen Bestrahlung besondere Bedeutung zu. Durch die Nachbestrahlung kann dabei die lokoregionäre Rezidivrate auf unter 5 % bei N0-Tumoren und auf bis unter 10 % bei N1-Tumoren gesenkt werden (66,82, 89,92). Gerade bei den lymphknotenpositiven Tumoren erbringt die Strahlentherapie somit eine deutliche Verbesserung des Behandlungsergebnisses, während bei den Tumoren ohne Lymphknotenbefall nur eine geringfügige Verbesserung des Behandlungsergebnisses erzielt werden kann. Wenn mit Megavoltstrahlung nachbestrahlt wird liegen die lokoregionären Rezidivraten bei 2-5 % im Stadium I, 5-15 % im Stadium II und 15-25 % im Stadium III. Im Stadium III wären ohne Bestrahlung über 40 % Rezidive zu erwarten (45,67,89,90).

In diesem Patientenkollektiv betrug die Nachbeobachtungszeit 5-9,5 Jahre, doch sind lokoregionäre Rezidive, die nach dieser Zeit auftreten, selten (27,92,95). Das letzte lokoregionäre Rezidiv wurde 5 1/2 Jahre nach der Operation beobachtet. Bei den N0-Tumoren trat nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren in 4 % der Fälle ein lokoregionäres Rezidiv auf. Dabei

muß aber die Stagingqualität berücksichtigt werden. Nur in 9 % der Fälle wurde die Aufarbeitung von 10 oder mehr Lymphknoten beschrieben, so daß angenommen werden muß, daß es sich teilweise doch um N1-Tumore gehandelt haben könnte. Um so beachtlicher ist jedoch, daß nur in 8 % aller N1 Karzinome ein lokoregionäres Rezidiv beobachtet wurde. Vor allem im häufigen Stadium T2 N1 (125 Patientinnen) wurden nur 6 % lokoregionäre Rezidive beobachtet, lediglich ein Prozent mehr als bei den T2 N0 Tumoren (84 Patientinnen). Auch bei den lokal weit fortgeschrittenen Tumoren N2 und N3 kann bei einer Rezidivrate von 31 % nach 5 Jahren die Bestrahlung als effektiv angesehen werden.

Durch die Größe des Tumors wurde das Rezidivrisiko in dieser Untersuchung nur bei vorhandenem Lymphknotenbefall deutlich vergrößert. Liegt kein Lymphknotenbefall vor, so tritt auch nach der Operation und Bestrahlung großer Tumore kaum ein Rezidiv auf. Im beschriebenen Patientenkollektiv konnte bei 13 T3-4 N0 Tumoren kein lokoregionäres Rezidiv gefunden werden. Bei nicht nachbestrahlten Kollektiven wurde oft eine Häufung der Rezidive nach primär mediozentral lokalisierten Tumoren beschrieben (27,37,68). Eine solche Abhängigkeit konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden.

Die lokoregionären Rezidive traten bevorzugt bei jüngeren Patientinnen auf, bei 11 % der unter 55-jährigen und nur bei 6 % der über 55-jährigen. Die Differenz ist statistisch noch nicht signifikant auf dem 5 % Niveau, und das Ergebnis stellt wohl keinen echten Unterschied dar. Die natürlicherweise höhere Mortalität der älteren Patientinnen trägt zu diesem Unterschied selbstverständlich mit bei.

Bei einem kleinen Teil der Patientinnen wurden auf das HSIAX-Feld nur 40 Gy MD, statt der sonst üblichen 48 Gy MD, appliziert. Auch in dieser Gruppe mußten aber nicht mehr lokoregionäre Rezidive verzeichnet werden.

Was die Form des Rezidivs angeht, fanden die meisten Autoren die Brustwandrezidive am häufigsten, obwohl gerade ihre Zahl durch die Nachbestrahlung relativ stark reduziert wird (21,38

67). Auch in diesem Kollektiv handelte es sich meist um Brustwandrezidive (60 % der Fälle), teilweise als diffuse Lymphangitis carcinomatosa oder kleine Hautmetastasen, meist jedoch als Knoten im Bereich der Operationsnarbe.

Nach alleiniger radikaler Mastektomie treten auch parasternale Lymphknotenrezidive relativ häufig auf, etwa bei 5 % aller lymphknotenpositiven Tumoren (36,85). Im untersuchten Patientenkollektiv fand sich lediglich eine parasternale Lymphknotenmetastase auf der kontralateralen Sternumseite. Außerdem wurden 8 axilläre und 5 supraclaviculäre Lymphknotenrezidive beobachtet.

Es ist bekannt, daß die meisten Patientinnen mit lokoregionären Rezidiven früher oder später auch Fernmetastasenwachstum zeigen (44,45,62). Ein lokoregionäres Rezidiv bedeutet somit immer eine schlechte Prognose. Allerdings wird auch immer wieder von Fällen berichtet, in denen es nach der Therapie eines Rezidivs zu keiner weiteren Rezidivmanifestation gekommen ist (20,62). Auch im eigenen Patientengut waren in über 80 % gleichzeitig mit dem lokoregionären Rezidiv oder innerhalb eines Jahres danach Fernmetastasen nachweisbar. Bei 2 Patientinnen jedoch wurde nach dem lokoregionären Rezidiv kein weiteres Tumorwachstum beobachtet, und zwar jeweils rund vier Jahre nach der Rezidivtherapie. In einem Fall handelte es sich um ein kleines Narbenrezidiv, das chirurgisch entfernt wurde, im anderen Fall verschwand ein axilläres Lymphknotenrezidiv nach der Chemotherapie vollständig.

5.2. Fernmetastasen nach postoperativer Strahlentherapie

Obwohl die meisten Fernmetastasen bereits kurze Zeit nach der Diagnose und Therapie manifest werden, kann es im Gegensatz zu den lokoregionären Rezidiven jedoch auch viele Jahre dauern bis eine Fernmetastasierung nachweisbar wird. In der Literatur wird berichtet, daß noch nach 40 Jahren Metastasen auftraten (80).

Einigermaßen gültige Zahlen für das absolute Metastasierungsrisiko können daher von dieser Studie mit einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 9,5 Jahren nicht erwartet werden. Auffälligerweise treten jedoch nach N0 Tumoren die Fernmetastasen relativ später auf, als nach lymphknotenpositiven Tumoren.

Als Risikofaktoren gelten die Größe des Tumors, der axilläre Lymphknotenbefall und das histologische Grading (13,47). Der Einfluß anderer Parameter wie Alter, Menopausenstatus, Lokalisation des Primärtumors und Rezeptorstatus ist noch nicht vollständig geklärt (39,45,49,16).

Die Angaben über die Häufigkeit der Fernmetastasen in der Literatur liegen nach fünf Jahren allgemein bei etwa 15-20 % für die N0 Karzinome und bei 30-40 % für die N1 Karzinome (33,42,45). Meist sind die Ergebnisse unabhängig davon, ob eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt wurde, oder der Tumor nur radikal operiert wurde.

In Übereinstimmung mit diesen Zahlen wurden in diesem Patientenkollektiv nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren bei 16 % der N0 Tumore Fernmetastasen gefunden. Die N1 Tumore zeigten in 40 % Fernmetastasen, die N2-3 Tumore in 77 % der Fälle. Leider mußten auch bei den prognostisch günstigen T1 N0 Tumoren nach fünf Jahren bereits in 12 % Fernmetastasen registriert werden. Zwar war die Zahl der histologisch untersuchten Lymphknoten oftmals sehr klein, so daß das Staging in manchen Fällen angezweifelt werden kann, es muß aber dennoch angenommen werden, daß auch bei kleinen Tumoren oft schon eine sehr weitreichende Tumorzellaussaat stattgefunden hat, ohne daß diese in den axillären Lymphknoten nachgewiesen werden kann. Interessant ist außerdem, daß bei den 13 Fällen mit T3-4 Tumoren, bei denen ja kein lokoregionäres Rezidiv auftrat, nach fünf Jahren in 4 Fällen und danach bei weiteren 3 Fällen Fernmetastasen auftraten. Es scheint also nicht zuzutreffen, daß die großen Karzinome, die keine regionären Lymphknotenmetastasen aufweisen und nicht lokal rezidivieren, primär als

gutartiger anzusehen sind. Vielmehr kommt für die Prognose neben dem Ausmaß des Lymphknotenbefalls weiterhin auch der Größe des Primärtumors eine große Bedeutung zu. Möglicherweise tritt bei den großen Tumoren die primäre hämatogene Metastasierung mehr in Erscheinung, während die lymphogene Absiedelung eine untergeordnete Rolle spielt.

Daß in der vorliegenden Untersuchung häufiger Fernmetastasen auftraten, wenn der Primärtumor lateral lokalisiert war, ist statistisch nicht signifikant und kann auch durch einen größeren Anteil lymphknotenpositiver Karzinome erklärt werden. Auch das größere Metastasierungsrisiko bei jungen Patientinnen unter 45 Jahren ist nicht signifikant.

Auf dem 5 % Niveau beinahe signifikant ist jedoch die niedrigere Fernmetastasierungsrate bei der Untergruppe, die nur mit 40 Gy MD statt 48 Gy MD auf das HSIAX-Feld bestrahlt wurde. In dieser Untergruppe fanden sich nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren nur in 23 % Fernmetastasen gegenüber 35 % im übrigen Patientenkollektiv. Unterschiedliche Zusammensetzungen der beiden Kollektive bezüglich der Faktoren Tumorgröße und axillärer Lymphknotenbefall können den Unterschied nicht erklären. Leider können die Gruppen nicht bezüglich des histologischen Gradings oder des Hormonrezeptorenstatus verglichen werden, da hierzu die Angaben nicht zu erhalten waren. Da allerdings die Zahl der lokoregionären Rezidive in dieser Untergruppe nicht kleiner war, ist nicht anzunehmen, daß ein echter Unterschied vorliegt. Bemerkenswerterweise ist diese Untergruppe jedoch dadurch charakterisiert, daß sie die Privatpatientinnen innerhalb des Gesamtkollektivs umfaßt.

Was die Lokalisation der Fernmetastasen betrifft, so wurden die ersten Metastasen weitaus am häufigsten im Skelettsystem nachgewiesen (36 % der Fälle), Lungen-, Hirn- und Lebermetastasen waren seltener. Bei 25 % der Patientinnen trat die Fernmetastasierung gleichzeitig in mehreren Organen auf.

5.3. Indikation der postoperativen Strahlentherapie

Aus dem bisher gesagten wird deutlich, daß die postoperative Strahlentherapie wenig lokoregionäre Rezidive erwartenläßt, während das Fernmetastasierungsrisiko anscheinend kaum beeinträchtigt wird.

Auch was das lokoregionäre Rezidiv betrifft zeigt sich der positive Einfluß der Bestrahlung dabei vor allem bei den Karzinomen der Stadien II und III. Bei den Tumoren ohne axillären Lymphknotenbefall dagegen läßt sich durch eine zusätzliche Bestrahlung das Ergebnis der radikalen Operation bezüglich des lokoregionären Rezidivs kaum verbessern.

Als Beispiel für die Ergebnisse im Stadium II sei nochmals eine Tabelle von Host (45) gezeigt (Tab. 24). Er verglich die radikale Mastektomie mit der postoperativen Bestrahlung nach radikaler Mastektomie.

Ort des ersten Rezidivs in Abhängigkeit von der Therapie

	200kV Best.	Kontrollgr.	Co60 Best	Kontrollgr.
Lokal	1,8%	2,2%	-	-
Regionär	-	-	1,0%	1,1%
Metastasen	35,8%	31,5%	25,3%	23,9%
Lokal+Metastasen	5,5%	8,7%	4,2%	5,4%
Regionär+Met.	2,8%	14,1%	1,0%	10,9%
Lokal+reg+Met.	1,8%	5,4%	2,1%	3,3%
Insgesamt	47,7%	62,0%	33,7%	44,6%

Wegen unterschiedlicher Beobachtungszeiten sind die beiden bestrahlten Gruppen nicht untereinander vergleichbar

Tab. 24: Lokalisation des ersten Rezidivs nach Operation und Bestrahlung von Mammakarzinomen des Stadiums II bei einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 4 Jahren nach Host (45).

In Hosts Untersuchung finden sich vor allem in der Co 60 nachbestrahlten Gruppe nicht nur deutlich weniger lokoregionäre Rezidive, auch die Rezidivrate insgesamt ist niedriger. Vor allem das gleichzeitige Auftreten von lokoregionärem Rezidiv und Fernmetastasen ist deutlich seltener. Wenn auf der anderen Seite die Zahl der Patientinnen, die ausschließlich Fernmetastasen entwickelten, in den bestrahlten Kollektiven höher ist, dann eben deswegen, weil manche Patientinnen, bei denen es ohne Bestrahlung zugleich auch zu einem regionären Rezidiv gekommen wäre, nun durch die strahlentherapeutische Beherrschung der Primärtumorregion lediglich Fernmetastasenwachstum zeigen und daher in dieser Spalte der Statistik erscheinen. Da aber dennoch die Gesamtrezidivrate in dieser prospektiven und randomisierten Studie von Host ebenfalls erniedrigt ist, muß angenommen werden, daß mit der Verhinderung lokoregionärer Rezidive manchmal auch eine davon ausgehende Fernmetastasierung verhindert werden kann. Und in der Tat folgt diese dem lokoregionären Rezidiv ja oft innerhalb kurzer Zeit.

Auch Wallgren (89) berichtet in seiner neuen Analyse nach einer medianen Beobachtungszeit von 11 Jahren, daß bestrahlte lymphknotenpositive Tumore signifikant seltener später Fernmetastasen entwickeln (49 % gegenüber 68 %). Bei den NO Tumoren fand er keinen Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen. Jedenfalls scheint Stjernsvärds Behauptung, die Strahlentherapie sei durch eine Schwächung der Immunabwehr für ein verstärktes Metastasenwachstum verantwortlich (78), nicht haltbar (52,53). Es bleibt aber auch traurige Tatsache, daß selbst bei kleinen T1 Tumoren (kleiner als 2 cm) und nicht befallenen Achsellymphknoten, unabhängig vom Ausmaß der Operation und Bestrahlung nach 5 bis 10 Jahren in 20 - 30 % ein Rezidiv, meist als Fernmetastasen, auftritt. Offenbar findet hier bereits sehr früh eine weitreichende Aussaat kleiner Tumorzellmengen statt, die durch eine lokale Therapie nicht mehr zu erfassen ist.

Wenn die Strahlentherapie die modifiziert radikale oder die

radikale Operation ergänzen soll, so erbringt sie vor allem gute Erfolge bezüglich der parasternalen und supraclaviculären Rezidive und auch der Brustwandrezidive. Was die Lymphknoten in der Achselhöhle angeht, so ist das Ergebnis weniger gut (21,33,45,57,84).

Was die Ausdehnung der Bestrahlung nach radikalen Operationen betrifft, so wird oft eine differenzierte Wahl der Bestrahlungsfelder propagiert. Als Beispiel sei der Vorschlag Fletchers (34) gezeigt (Tab. 25).

T1 N0, T2 N0	lateral Tumorsitz	keine Bestrahlung
T1 N0	mediozentraler Tumorsitz	parasternale und supraclavic. Lymphabflußgebiete
T2 N0	mediozentraler Tumorsitz	parast. und supracl. Lymphab- flußgeb. + Spitze der Axilla
T1 N1, T2 N1	weniger als 20% der L.kn. positiv	parast. und supracl. Lymphab- flußgeb., gesamte Achsel- höhle
T1 N1, T2 N1 alle T3, T4 alle N2	mehr als 20% d. L.kn. pos.	parast. und supracl. Lymphab- flußgeb., gesamte Achsel- höhle und Thoraxwand

Tab. 25: Indikation der Strahlentherapie nach radikaler Mastektomie in Abhängigkeit von Tumorstatus und Lokalisation nach Fletcher (34).

Auch Kogelnik (48) und Sack (71) verzichten bei negativen Achsellymphknoten generell auf die Strahlentherapie. Sarrazin (72) ist ebenfalls der Meinung, daß die Indikation bei den größeren Tumoren mit axillärem Lymphknotenbefall und medialen Tumoren liegt. Sack (71) schlägt bei großen Tumoren mit und ohne palpablen Achsellymphknoten eine praeoperative Bestrahlung vor. Dieses Verfahren wird aber wenig praktiziert, da heute der diagnostische Wert der modifiziert radikalen Operation, als Kriterium für die weitere Therapie, sehr betont wird.

Bei dem beschriebenen Patientengut der Radiologischen Klinik der LMU München wurden immer alle Lymphabflußgebiete und die Thoraxwand bestrahlt. Die guten Ergebnisse rechtfertigen dieses Vorgehen vor allem für die lymphknotenpositiven Fälle, auch für die N2-3 Karzinome. Was die Höhe der Dosis betrifft, können die 40 - 48 Gy MD, die in 3 bis 4 Wochen verabreicht wurden, auch in diesen Fällen als ausreichend betrachtet werden, denn selbst falls wirklich noch größere Tumorzellmassen vorhanden sind, bringt eine weitere Dosiserhöhung nur relativ wenig Vorteile (8,34). Bezüglich kleiner N0 Tumoren, die modifiziert radikal operiert wurden, muß jedoch gesagt werden, daß hier die Nachbestrahlung nur wenig Vorteile hat. Um so eingeschränkter die Operation allerdings ausgeführt wird, um so wichtiger wird die Nachbestrahlung des Tumorbetts sowie der Lymphabflußgebiete. Wird die Achselhöhle operativ von Lymphknoten befreit und erweist sich als nicht befallen, so steht vor allem die Bestrahlung der Brustwand im Vordergrund (2,17,34).

	klinisch N ⁻			klinisch N ⁺	
	RM	EM+B	EM	RM	EM
	N=362	N=352	N=365	N=292	N=294
Lokal	4,4%	1,1%	7,7%	7,2%	1,7%
regional	2,5%	3,4%	4,1%	7,5%	11,9%
Fernmetastasen	26,5%	31,0%	29,7%	35,6%	39,4%
multipel	3,3%	2,6%	3,4%	7,5%	5,7%
kein Rezidiv	63,2%	61,3%	55,1%	42,1%	40,4%
RM: radikale Mastektomie					
EM: einfache Mastektomie					
EM+B: einfache Mastektomie mit Nachbestrahlung					

Tab. 26: Lokalisation des ersten Rezidivs nach Operation und Bestrahlung des Mammakarzinoms bei einer Beobachtungszeit von 10 Jahren nach Fisher (33).

Viel zitiert wird in diesem Zusammenhang die Untersuchung von Fisher (33), deren Ergebnis Tab. 26 zeigt. In seinem Vergleich fällt auf, daß die Bestrahlung nur wenig Vorteile bezüglich der regionären Rezidive erbrachte. Dabei muß aber bedacht werden, daß bei den nur einfach operierten Patientinnen oft eine spätere Axillendisektion durchgeführt wurde. Bei 18 % der Patientinnen ergaben sich dabei axilläre Lymphknotenrezidive. Diese Nachoperationen wurden jedoch nicht als Rezidive aufgeführt.

Generell zeigt sich aber in allen Untersuchungen, daß durch die lokale Tumorthherapie, ob mit oder ohne Bestrahlung, häufig kein befriedigender Behandlungserfolg erzielt werden kann, da, wie bereits wiederholt betont, auch bei kleinsten Tumoren die Fernmetastasierung droht. Beispielsweise beobachteten wir ein Karzinom, bei dem vom Pathologen an keiner Stelle ein Durchbruch der Basalmembran gesehen wurde, ein Carcinoma in situ also, das in der Folge aber, trotz Ablatio und Nachbestrahlung, eine Fernmetastasierung entwickelte. Es muß also davon ausgegangen werden, daß an einer umschriebenen Stelle bereits ein invasives Wachstum vorlag, das sich zwar der histopathologischen Untersuchung entzog, trotzdem aber für die weitreichende Tumorzellabsiedelung verantwortlich war. Entscheidende Fortschritte für die Gesamtprognose können also nur von einer systemischen Therapie erwartet werden. In der Tat hat die adjuvante Chemotherapie für einige Patientengruppen verbesserte Heilungs- bzw. Überlebenschancen erbracht, vor allem beim Einsatz der heute allgemein üblichen Polychemotherapie (16,70,77). Es ist noch nicht endgültig geklärt, welche Patientengruppen am meisten von der adjuvanten Chemotherapie profitieren. Teilweise wird berichtet, nur bei prämenopausalen Patientinnen zeige sich eine positive Wirkung (70), andere Autoren fanden dagegen nur einen Vorteil bei postmenopausalen Patientinnen (23). Auch die Frage, ob die Chemotherapie außer bei lymphknotenpositiven Karzinomen auch bei solchen ohne Lymphknotenbefall angezeigt ist, steht noch offen (76,91).

Durch die Möglichkeit der Hormonrezeptorenbestimmung im Tumorgewebe erlebt zur Zeit auch die adjuvante Hormontherapie eine Wiedergeburt, da sie nunmehr gezielt eingesetzt werden kann. Längerfristige Berichte zum Einsatz von Antiöstrogenen, Steroidsynthesehemmern, bzw. der Ovariectomie bei prämenopausalen Patientinnen liegen leider noch nicht vor.

Es wird aber in letzter Zeit auch immer stärker der kombinierte Einsatz von operativer, Strahlen-, und Chemotherapie propagiert. Auch dazu liegen zwar noch keine großen randomisierten Studien vor, aber es wurden bereits hoffnungsvolle Frühresultate publiziert (1,7,9). Bedwinek (7) betont, daß es dabei vor allem auf die Optimierung des Einsatzes vorhandener Möglichkeiten ankommt. Gerade in der Kombination mit der Chemotherapie kann der gute Erfolg der Strahlentherapie bezüglich des Lokalrezidivs immer größere Bedeutung erlangen. Denn es wurde beobachtet, daß die Chemotherapie die lokoregionären Rezidive wenig reduziert (9,18,20,83). Tormey (83) beispielsweise beobachtete 25 % lokoregionäre Rezidive, wenn mehr als 4 axilläre Lymphknoten befallen waren. Dies entspricht etwa dem Ergebnis der alleinigen Operation. Möglicherweise sind die im Operationsgebiet verbliebenen Zellen durch die schlechtere Durchblutungssituation für die Chemotherapie relativ schlecht erreichbar.

Interessanterweise scheint es auch von Bedeutung zu sein, welche Technik für die Bestrahlung der parasternalen Lymphknotenkette verwendet wird. Bei Verwendung eines sternalen Stehfeldes scheint die Strahlentherapie die Chemotherapie zu beeinträchtigen (54). Bei Einbeziehung der parasternalen Lymphknoten in das tangentielle Thoraxwandfeld, wie sie auch an der Radiologischen Klinik der LMU üblich ist, wurde dieser negative Effekt nicht festgestellt (79). Ursache für diesen Umstand ist nach Bedwineks (7) Meinung die Tatsache, daß durch das sternale Stehfeld große Blut- und Knochenmarksvolumina mitbestrahlt werden. Dies soll zu einer Beeinträchtigung des körpereigenen Immunsystems führen.

5. 4. Technik und Nebenwirkungen der Strahlentherapie

An der Radiologischen Klinik der LMU wird auf ein HSIAX-Feld mit 48 bzw. 40 Gy MD bestrahlt und auf zwei tangential opponierende Thoraxwandfelder mit jeweils 40 Gy MD. Durch die Überlagerung ergibt sich dabei ungefähr in der Mitte der Thoraxhälfte ein Gewebsdosismaximum von ungefähr 64 Gy. Die ganze Brustwand erhält dabei mehr als 80 % der Maximaldosis, es werden also überall mindestens 50 Gy im Gewebe erreicht. Diese Dosis darf als ausreichend betrachtet werden, was die Vernichtung kleiner Tumorzellreste angeht (34).

Auch die parasternale Lymphknotenkette ist durch diese 50 Gy suffizient bestrahlt. Wie berichtet, wurde nur ein einziges parasternales Lymphknotenrezidiv gesehen. Dieses lag zudem auf der kontralateralen Sternumseite. Allerdings liegen immer auch die Rippen voll im Bereich der 80 % Isodose: Dies erklärt, daß bei etwa 6 % der Patientinnen (22/392) Osteonekrosen der Rippen bekannt wurden. Fletcher (34) berichtet bei einer Tumordosis von 50 Gy ebenfalls über 7 % Rippennekrosen. Durch die tangentielle Technik, die die parasternale Region miteinschließt, liegen auch periphere Teile der Lunge innerhalb der 60 oder sogar 80 % Isodose. Diese 40 - 50 Gy machen eine Strahlenpneumonitis im bestrahlten Gebiet unumgänglich. Bei etwa einem Drittel unserer Patientinnen konnte eine Pneumonitis mit nachfolgenden fibrotischen Veränderungen röntgenologisch nachgewiesen werden. Subjektive Beschwerden in diesem Zusammenhang waren aber äußerst selten. Diese Nebenwirkung kann daher, vor allem auch angesichts der Schwere der Krankheit, guten Gewissens in Kauf genommen werden. Wie die Dosisverteilung in Abb. 10 zeigt, liegt das Dosismaximum von 64 Gy sehr oberflächennah. Man müßte also Komplikationen durch Hautnekrosen und -ulzerationen befürchten. Erstaunlicherweise traten nur bei 3 Patientinnen hartnäckige Ulcera in diesem Bereich auf, ansonsten wurden schlimmstenfalls nässende Radiodermatitiden beobachtet.

Die Brustwandfelder wurden nur jeden 2. Tag abwechselnd be-

strahlt. Durch eine tägliche Bestrahlung beider Felder könnten die Hautreaktionen wahrscheinlich gemindert werden. Withers (94) zeigte experimentell mit Schweinehaut, daß vor allem die Spätschäden durch stärkere Fraktionierung stark gemindert werden können, die akuten Hautreaktionen werden allerdings nur wenig beeinflußt.

Daß insgesamt nur bei 3,8 % aller Patientinnen ein axilläres oder supraclaviculäres Lymphknotenrezidiv beobachtet wurde, zeigt, daß mit der eingestrahlten Dosis von 48 Gy eine gute Tumorkontrolle in diesem Gebiet erreichbar ist. Aber auch, wenn nur 40 Gy auf das HSIAX-Feld appliziert wurden, trat nur in 3,6 % (2/56) ein Rezidiv in dieser Region auf.

Was die Lymphödeme betrifft, so legt diese Untersuchung den Schluß nahe, daß dafür sowohl der Umfang der Operation als auch die Strahlentherapie maßgeblich sind. Im beschriebenen Patientenkollektiv wurden bei 52 % der radikal operierten, bei 33 % der modifiziert radikal operierten, aber auch bei 19 % der eingeschränkt, ohne Lymphknotenausräumung, operierten Patientinnen Lymphödeme beobachtet. Zwar handelt es sich bei diesen 19 % nur um vier von 21 Patientinnen, so daß die Fallzahl die Aussagekraft einschränkt, trotzdem muß aber die Strahlentherapie als Kofaktor des Lymphödems angesehen werden. Auch Fletcher (34) berichtet, daß in seltenen Fällen durch die Bestrahlung eine Armschwellung verursacht werden kann, die jedoch nie das Ausmaß eines schweren Armlymphödems annimmt.

5. 5. Schlußbemerkungen

Neben der Analyse statistischer und technischer Aspekte muß aber immer auch bedacht werden, welche psychische Belastung ein Mammatumor für eine Frau bedeutet. Es darf nicht vergessen werden, daß das Mammakarzinom nicht nur eine heimtückisch verlaufende Krankheit sein kann, sondern daß auch eine erfolgreiche Therapie mit Verstümmelung eine bleibende psychische Belastung ist. Die Ängste der Patientin richten sich

nicht nur auf die Krankheit, sondern auch auf die Therapie. Vom Strahlentherapeuten erhofft sich die Patientin eine Behandlungsalternative, die, ohne die Chance einer Heilung zu mindern, eine weniger verstümmende Operation erlaubt. Der theoretische Vorteil von ein oder zwei Prozentpunkten in einer Statistik ist für die einzelne Patientin meist weniger wichtig als die Verunstaltung, die sie zu erwarten hat und mit der sie in jedem Fall leben muß.

Die Brust kann nicht einfach als entbehrliches Organ für die Funktion des Organismus betrachtet werden. Operativ eingeschränkte Verfahren sind daher für die Lebensqualität der Patientinnen von sehr großer Bedeutung. Auf der anderen Seite sollte aber auch ein lokoregionäres Rezidiv unter allen Umständen verhindert werden. Denn das erneute Auftreten eines Tumors an der operierten Brust bedeutet für die Patientin oft eine besonders schwere Belastung. Auch durch die äußerlich sichtbare Präsenz des Tumors ist die Resignation oft größer als bei der Diagnose einer Lebermetastase. Es muß daher mit Skepsis betrachtet werden, wenn, wie in einer Studie praktiziert (33), Lymphknotenrezidive dadurch in Kauf genommen werden, daß bei klinisch nicht befallener Achselhöhle weder eine Lymphadenektomie noch eine Axillenbestrahlung durchgeführt werden. Auch falls, was das Gesamtüberleben betrifft, diese Vorgehensweise keine Nachteile besitzt, sollte versucht werden, so schonend wie möglich langanhaltende Tumorfreiheit zu erreichen. Hier hat die Strahlentherapie weiter ihre Berechtigung, auch wenn ihre Vorteile bezüglich Metastasenfreiheit und Überleben umstritten bleiben.

Auf der anderen Seite ist auch eine Strahlenangst weit verbreitet. Man spricht von „Strahlenkoller“, schrecklichen Hautverbrennungen und der Gefahr von Blut- und Hautkrebs. Zudem ist der Begriff „Strahlung“ heute sehr negativ besetzt und paßt auch nicht gut in das Konzept der oft geforderten sanften, natürlichen und ganzheitlichen Medizin. In der Praxis jedoch zeigt sich, daß nur selten über eine ernsthafte Beeinträchtigung durch die Bestrahlung geklagt wird. Die aller-

meisten Patientinnen berichten, sie hätten die Bestrahlung sehr gut vertragen, sehr selten schilderten sie allgemeine Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit mit Erbrechen und depressive Verstimmung. Zwar tritt regelmäßig eine oft starke und schuppige, gelegentlich auch nässende, Rötung der Haut auf. Diese bildet sich jedoch bei guter Hautpflege ohne Probleme zurück. Nur sehr selten wurden hartnäckige Ulzerationen beobachtet. Radiologisch finden sich später zwar relativ häufig strahlenbedingte Lungenveränderungen und Rippennekrosen, doch sind subjektive Beschwerden diesbezüglich selten. Eine große Beeinträchtigung und die häufigste Klage ist das Lymphödem des Armes, das Spektrum reicht von leichten, kaum störenden Schwellungen bis zur indurierten Verhärtung, die mit stärkster Gebrauchseinschränkung einhergeht. Allerdings ist das Lymphödem wohl nicht als allein strahlenbedingte Nebenwirkung anzusehen.

Im Patientenkollektiv, über das hier berichtet wird, wurde beinahe immer die Brust vollständig entfernt. Von der Möglichkeit einer brusterhaltenden Therapie in Verbindung mit der Nachbestrahlung wurde nur in sechs Fällen Gebrauch gemacht. Trotzdem wurde aber durch den weitgehenden Verzicht auf die radikale Operation, die ja auch die ganze Pektoralismuskulatur miteinbezieht, ein wesentlicher Vorteil erzielt. Durch das seltenere Lymphödem und die erhaltene Brustmuskulatur ist die Gebrauchsfähigkeit des Armes entscheidend besser. Viele Frauen waren sehr froh, daß die erwartete Beeinträchtigung bei der Arbeit in Haushalt und Beruf ausgeblieben ist.

Die vorliegende Arbeit hatte die Aufgabe, in einer retrospektiven Analyse die Ergebnisse der an der Radiologischen Klinik der LMU München durchgeführten Bestrahlungen hinsichtlich Lokalrezidiv und Metastasenfreiheit darzulegen. Obwohl das letztlich für die Auswertung zur Verfügung stehende Kollektiv (N=392) nicht gerade klein ist, bleibt es schwierig, ein abschließendes Fazit zu ziehen. Die Frage, ob ein Therapieverfahren Vorteile gegenüber einem anderen Vorgehen bietet, kann nämlich letztlich nur aufgrund der Ergebnisse randomisierter

Studien beantwortet werden. Die Randomisierung soll den Einfluß anderer störender Faktoren so gut als möglich eliminieren. Die Durchführung einer solchen Studie ist jedoch mit sehr großen Schwierigkeiten verbunden, angefangen bei den immensen organisatorischen Schwierigkeiten, über ethische Probleme, bis zur statistischen Auswertung und Interpretation der Daten. Um in einer überschaubaren Zeit annehmbar große Patientenkollektive zu erhalten, werden zudem viele Studien multizentrisch angelegt. Dies erfordert strengste Disziplin aller Mitarbeiter bei der Diagnostik, dem Tumorstaging, der Berücksichtigung von Ein- und Ausschlusskriterien und der Randomisierung. Außerdem muß der Patient einverstanden mit der Teilnahme an der Studie sein, und die Therapiealternative der Studie muß so festgelegt sein, daß eine der Gruppen nicht von vornherein mit einer schlechteren Prognose rechnen muß. Es sind heute sehr viele Parameter bekannt, die Einfluß auf die Prognose des Mammakarzinoms haben. Angefangen bei der Tumorgroße, über den Lymphknotenbefall bis zum Typing, Grading und der immunchemischen Bestimmung von Hormonrezeptoren. All diese Faktoren sind auch von entscheidender Bedeutung bei der Indikation zu einer Therapie oder bei der Zuteilung zu einer randomisierten Studie. Die Tumorgroße beispielsweise scheint auf den ersten Blick ein einfach zu bestimmender Parameter zu sein. In der Praxis stellen sich die Mammakarzinome aber selten als scharf begrenzte Knoten mit exakt bestimmbarer Ausdehnung dar. Sie wachsen vielmehr oft diffus, verzweigt, teilweise weit infiltrierend und oft multizentrisch, so daß eine genaue Größenbestimmung unmöglich ist. Dies mag verdeutlichen, wie problematisch etwa die Einteilung in T1-4 Tumore ist. Wenn man sich die Summe der Probleme vor Augen hält, wird verständlich, daß gute randomisierte, kontrollierte Studien sehr selten sind. Für die Kontrolle der Therapieeffizienz an einer speziellen Klinik kann jedoch auch eine solche retrospektive, nicht randomisierte Untersuchung eine Aussage treffen.

Die wichtigste Aussage dieser Arbeit kann in dem Satz zusam-

mengefaßt werden, daß bei dem beschriebenen Patientenkollektiv durch die Operation und die Nachbestrahlung eine suffiziente lokale Tumorkontrolle erreicht wurde. Dies kommt beispielhaft darin zum Ausdruck, daß nur bei 7,9 % (31/392) aller Patientinnen insgesamt nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren ein lokoregionäres Rezidiv auftrat.

5.6. Anhang: Tabellen

Prospektive Studien zur Häufigkeit des lokoregionären Rezidivs nach postoperativer Strahlentherapie

Tab. 27: Studie von Host, Brennhovd (45)

Beobachtungszeit: 4 Jahre

Operation: Radikale Mastektomie

Bestrahlung: 200 kV Röntgenstrahlung mit 30 Gy oder
Co 60 Strahlung mit 50 Gy

Obligate Radiomenolyse

Eingang: Operable Patientinnen nach Haagensen

Randomisierung	Fall- zahl	lokoreg. Rezidive	
		Stad. I	Stad. II
radikale Mastektomie	358/184	3%/3%	9%/13%
radikale Mastektomie + 200 kV Bestrahlung	173/109	4%/2%	7%/5%
radikale Mastektomie + Co 60 Bestrahlung	171/95	1%/2%	5%/4%

jeweils Brustwand/Lymphknoten

Tab. 28: Studie von Kaae, Johansen (47)

Beobachtungszeit: 10 Jahre

Operation: Einfache Mastektomie oder erweitert radikale
Mastektomie nach Dahl-Iversen.

Bestrahlung: Thoraxwand 250 kV, Lymphgebiete 400 kV Röntgen-
strahlung

Eingang: Operable Patientinnen der Columbiastadien A - D

Randomisierung	Fall zahl	lokoreg. Rezidive	
		klin N ⁻	klin N ⁺
erw. radikale Mastekt.	134/49	20% (10%/10%)	34% (18%/16%)
einfache Mastektomie + Bestrahlung	159/40	19% (10%/9%)	30% (10%/20%)

jeweils (Brustwand/Lymphknoten)

Tab. 29: Studie von Fisher (33)

Beobachtungszeit: 10 Jahre

Operation: Radikale Mastektomie oder einfache Mastektomie
(18 % der nur einfach operierten Patientinnen wiesen bei einer
späteren Axillendisektion einen Lymphknotenbefall auf)

Bestrahlung: 45-50 Gy mit Megavolttechnik auf Brustwand und
Lymphgebiete.

Eingang: (vereinfacht) nur Stadien I und II nach UICC

Randomisierung	Fall- zahl	lokoreg. klin N	Rezidive klin N ‡
einfache Mastektomie	365/ -	14% (9%/6)	-
einfache Mastektomie + Bestrahlung	352/294	5% (2%/4%)	18% (4%/14%)
radikale Mastektomie	362/292	9% (7%/3%)	21% (11%/10%)

jeweils (Brustwand/Lymphgebiete)

Bemerkung: Die Zahlen von Fisher beziehen sich immer auf den Ort des
ersten Tumorrezidivs. Lokoregionäre Rezidive nach vorange-
gangener Fernmetastasierung wurden nicht gezählt.

Tab. 30: Studie von Fisher (32)

Beobachtungszeit: durchschnittl. 3,5 Jahre

Operation: Einfache oder segmentale Mastektomie mit Achsel-
höhlenausräumung

Bestrahlung: 45 Gy mit Megavolttechnik nur auf die Brustwand

Eingang: (vereinfacht) nur Stadien I und II nach UICC

Randomisierung	Fall- zahl	lokoreg. Brustw.	Rezidive Lymphkn.
einfache Mastektomie	586	5%	3%
segment. Mastektomie	632	4%	3%
segment. Mastektomie + Bestrahlung	625	1%	2%

Bemerkung: Die Zahlen von Fisher beziehen sich immer auf den Ort des
ersten Tumorrezidivs. Lokoregionäre Rezidive nach vorange-
gangener Fernmetastasierung wurden nicht gezählt.

Tab. 31: Studie von Wallgren (90)

Beobachtungszeit: 4-8 Jahre

Operation: Modifiziert radikale Mastektomie

Bestrahlung: Co 60 Strahlung, 45 Gy

Eingang: Einseitige, operable Karzinome bei Patientinnen unter 71 Jahren.

Randomisierung	Fall- zahl	lokoreg. Rezidive je etwa 35% N ⁺
mod. rad. Mastekt.	321	21,5%
mod. rad. Mastekt. + postop. Best.	323	6,5%
mod. rad. Mastekt. + praeop. Best.	316	7,3%

Tab. 32: Studie von Wallgren (89)

Gleiches Kollektiv wie oben jedoch nach einer Beobachtungszeit von 8 Jahren.

Randomisierung	Fall- zahl	lokoreg. Rezidive N ⁻ N ⁺
mod. rad. Mastektomie	321	20% 45%
mod. rad. Mastektomie + prae- oder postop. Rad	639	2,5% 13%

Tab. 33: Retrospektive Untersuchungen zur Häufigkeit lokoregionärer Rezidive nach postoperativer Strahlentherapie.

	Beobach- tungs- zeit	Operations technik	Be- strahlungs technik	Fall- zahl N ⁻ /N ⁺	lokoregionäre Rezidive in %		
Regnier (66)	5-10 J.	einf. bzw mod.rad.M	40 Gy Co60 ev. Boost	139/288	N ⁻ 5,7%	N ⁺ 15,0%	
Zimmermann (95)	5 J.	rad. M.	40-60 Gy 250kV/Cs137	301 N ⁺	15,6% (13,6%ThW/4,7%LK)		
Rodger (67)	5-10 J.	rad. M.	nur LK Megavolt. LK + ThW	535 59% N ⁺ 449 87% N ⁺	12% (11%ThW/2%LK) 9% (7%ThW/3%LK)		
Hahn, Hall- berg (38)	4 J.	einf. M.	Thw: 50Gy Ax: 27Gy	256 St. I+II	4%ThW 5%LK		
		rad. M.	nur Lk 54-70Gy e ⁻	155 St. I+II	17%ThW 3%LK		
Weichselbaum (92)	3.5 J.	mod.rad.M.	45Gy 4MeV	352 60% N ⁺	5,5% (5%ThW/1%LK)		
Toonkel (82)	5 J.	rad bzw mod.rad.M.	45Gy Co60 nur Lk LK + ThW	362 544	St. I 10% 6%	St. II 17% 13%	St. III 40% 20%

Prospektive Studien zur Häufigkeit der fernmetastasierung
nach postoperativer Strahlentherapie

Tab. 34: Studie von Fisher (33)

Beobachtungszeit: 10 Jahre

Operation: Einfache oder radikale Mastektomie

(18 % der nur einfach operierten Patientinnen wiesen bei
einer späteren Axillendisektion einen Lymphknotenbefall auf)

Bestrahlung: 45-50 Gy mit Megavolttechnik auf Brustwand und
Lymphgebiete

Eingang: (vereinfacht) nur Stadien I und II nach UICC

klin N⁻ klin N⁺

einfache M.	-	365/	31 %	
einfache M.	45-50 Gy Megavoltt.	352/294	33 %	44 %
radikale M.	-	362/292	30 %	42 %

Bemerkung: Die Zahlen von Fisher beziehen sich nur auf die Metastasen,
die als erstes Rezidiv auftraten.

Tab. 35: Studie von Host (45)

Beobachtungszeit: 4 Jahre

Operation: Radikale Mastektomie

Bestrahlung: 200 kV Röntgenstrahlung mit 30 Gy oder
Co 60 Strahlung mit 50 Gy

Obligate Radiomenolyse

Eingang: Operabel nach Haagensen

Fallzahl St. I St. II

radikale M.	-	358/184	kein	28 %
radikale M.	200 kV Best.	173/109	Unter-	28 %
radikale M.	Co 60 Best.	171/95	schied	17 %

Tab. 36 : Studie von Wallgren (90)

Beobachtungszeit: 4-8 Jahre

Operation: Modifiziert radikale Mastektomie

Bestrahlung: 45 Gy mit Co 60 Strahlung, prae- oder postop.

Eingang: Einseitige, operable Karzinome, bei Frauen unter 71 J.

Fallzahl			
mod. rad. M.	-	321	26 %
mod. rad. M.	praeop. Best.	316	23 %
mod. rad. M.	postop. Best.	323	24 %

Tab. 37 : Studie von Wallgren (89)

gleiches Kollektiv wie oben, jedoch nach einer Beobachtungszeit von 8-14 Jahren.

	Fallzahl	N ⁻	N ⁺
mod. rad. Mastektomie	321	23%	68%
mod. rad. M. + Rad.	639	23%	49%

Tab. 38 : Studie von Hayward (42)

Beobachtungszeit: 5-10 Jahre

Operation: Radikale Mastektomie oder Tumorexcision

Bestrahlung: 25-28 Gy auf die Lymphabflußgebiete, oder 35-38 Gy auf die Lymphabflußgebiete und die Brustwand.

Eingang: Patientinnen unter 50 Jahren der Stadien I und II

		Fallzahl	N ⁻	N ⁺
radikale M.	25 Gy nur Lymphgeb.	188	22 % (40 %)	30 % (51 %)
Tumorexcision	35 Gy ganze Brust	182	24 % (25 %)	54 % (68 %)

die Zahlen in Klammern beziehen sich auf den
Zehnjahreszeitraum

6. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1975-1979 wurden an der Radiologischen Klinik der Universität München 422 Patientinnen mit Mammakarzinomen postoperativ bestrahlt. Rezidive eines früher bestrahlten Karzinoms und Patientinnen, die bereits bei der Diagnose Fernmetastasen aufwiesen, wurden in diese Untersuchung nicht miteinbezogen. Die Patientinnen waren in verschiedenen Kliniken des Großraums München operiert worden, meist im Sinne der modifiziert radikalen Mastektomie (73 %). Die radikale Mastektomie oder eingeschränkte Verfahren wie die einfache Mastektomie fanden seltener Verwendung. 58 % der Patientinnen wiesen einen axillären Lymphknotenbefall auf, in 7 % entsprach dieser bereits den prognostisch ungünstigen Stadien N2 oder N3. Die histologische Untersuchung von 10 oder mehr axillären Lymphknoten wurde allerdings nur bei 9 % der Fälle beschrieben. Die Nachbestrahlung am Telecobaltgerät erfolgte meist 2-4 Wochen nach der Operation. Es wurden nach einem einheitlichen Schema insgesamt 48 Gy MD, in einigen Fällen nur 40 Gy MD, auf ein Hals-Supraclavicular-Intraclavicular-Axillar-Feld und je 40 Gy auf zwei tangential opponierende Thoraxfelder verabreicht. Lediglich 13 Patientinnen erhielten primär darüberhinaus noch eine weitere Therapie, beispielsweise eine Radiomenolyse.

Bei 392 Patientinnen, die bis zum Stichtag 30.6.1984 5-9,5 Jahre nachbeobachtet worden waren, konnte retrospektiv die Frage nach dem Auftreten von Fernmetastasen und lokoregionären Rezidiven beantwortet werden. Nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren fanden sich bei den T1 N0 und T2 N0 Tumoren in 4 % (6/143) ein lokoregionäres Rezidiv und in 15 % (21/143) Fernmetastasen. Die T1 und T2 Tumoren mit Befall der Achsellymphknoten des Stadiums N1 entwickelten in 6 % (19/167) ein lokoregionäres Rezidiv und in 38 % (64/167) Fernmetastasen. Große Tumoren T3, T4 und/oder N2, N3 gingen später in 20 % (14/69) mit einem lokoregionären und in 61 % (42/69) mit einem Rezidiv in anderen Organen einher. Unter den lokoregionären

Rezidiven waren dabei die Brustwandrezidive (N=24) häufiger als jene in den Lymphknoten (N=15). Mit Ausnahme dreier Fälle waren sie immer mit einer, früher oder später manifest werden, Fernmetastasierung verbunden. Eine signifikante Abhängigkeit des Rezidivrisikos von Alter, Menopausenstatus, Lokalisation und histologischem Typ konnte nicht gefunden werden.

Häufigste Nebenwirkung waren die strahleninduzierte Pneumonitis und Lungenfibrose, die aber so gut wie immer klinisch keine Beschwerden verursachten, sowie das Lymphödem des Armes mit einer Häufigkeit von jeweils 33 %. Bei 16 der 392 Patientinnen trat innerhalb von 5 Jahren nach der Behandlung ein Mammakarzinom der anderen Brust auf.

Insgesamt entsprechen die Ergebnisse den Zahlen der Literatur über die postoperative Strahlentherapie. Allgemein unterscheiden sich die Fernmetastasierungsraten nicht eindeutig von denen nach alleiniger Operation. Auch was die lokoregionären Rezidive betrifft, erbringt die Nachbestrahlung bei Karzinomen des Stadiums I, in Übereinstimmung mit der Literatur, nur wenig Vorteil gegenüber der alleinigen modifiziert radikalen oder radikalen Mastektomie. Bei den Patientinnen mit Tumoren des Stadiums II wurden in diesem Patientenkollektiv jedoch nach fünf Jahren nur 6 % lokoregionäre Rezidive gesehen, im Gegensatz zu nicht bestrahlten Kollektiven aus der Literatur, für die Rezidivraten von mehr als 20 % beschrieben wurden. Gerade bei Tumoren mit beginnender lymphogener Absiedelung kann die postoperative Bestrahlung, wie sie an der Radiologischen Klinik der LMU München durchgeführt wurde, daher als effiziente Ergänzung zur modifiziert radikalen Operation angesehen werden. Durch die verbesserte lokale Rezidivfreiheit wird nicht nur die Lebensqualität der Patientinnen verbessert, es besteht auch die Hoffnung, daß eine von einem lokoregionären Rezidiv möglicherweise ausgehende Fernmetastasierung verhindert werden kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahmann, D., S. O'Fullon, P. Scanlon:
A preliminary assessment of factors associated with re-
current disease in a surgical adjuvant clinical trial
for patients with breast cancer with special emphasis on
the aggressiveness of therapy:
Am. J. Clin. Oncol. 5, 371-382, 1982

2. Amalric, R., F. Santamaria, F. Robert, J. Seigle, C.
Altschuler, J. M. Kurtz, J. M. Spitalier, H. Brandone,
Y. Ayme, J. F. Pollet, R. Burmeister, R. Abed:
Radiation therapy without primary limited surgery for
operable breast cancer: 20-year experience at the Mar-
seilles Cancer Institute.
Cancer 49, 30-34, 1982

3. Atkins, H., J. C. Hayward, D. Klugman, A. B. Wayte:
Treatment of early breast cancer: A report after ten
years of clinical trial.
Br. Med. J., 423-429, 1972

4. Baeza, M. R., J. Arraztoa, R. Rodriguez:
Conservative surgery followed by radical radiotherapy
in the management of stage I carcinoma of the breast.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1775-1780, 1982

5. Baral, E., S. Ogenstad, A. Wallgren:
The effect of adjuvant radiotherapy on the time of
occurrence and prognosis of local recurrence in primary
operable breast cancer:
Cancer 56, 2779-2782, 1985

6. Becker, J., H. Kuttig:
Die tangentielle und schalenförmige Pendelbestrahlung
mit Gammastrahlen des Kobalt 60.
Strahlentherapie 108, 17-22, 1959

7. Bedwinek, J.:
Adjuvant irradiation for early breast cancer.
Cancer 53, 729-739, 1984

8. Bedwinek, J., D. V. Rao, C. Perez, J. Lee, B. Fineberg:
Stage III and localized stage IV breast cancer: Irradia-

tion alone vs irradiation plus surgery.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 31-36, 1982

9. Bendel, V., A. Emminger, K. Renner:
Adjuvante Therapie beim Mammakarzinom (high risk).
Randomisierte Studie: Strahlentherapie versus Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie (SKIT).
Strahlentherapie 160, 31-34, 1984
10. Bloom, H. J., J. R. Field:
Impact of tumor grade and host resistance on survival of women with breast cancer.
Cancer 28, 1580-1589, 1971
11. Brinkley, D., J. C. Haybittle:
Treatment of stage II carcinoma of the female breast.
Lancet 2, 1086-1087, 1971
12. Brinkley, D., J. C. Haybittle:
The curability of breast cancer.
Lancet 2, 95-97, 1975
13. Bruce, H.:
Operable cancer of the breast. A controlled clinical trial.
Cancer 28, 1443-1452, 1971
14. Brunner, K. W., A. Goldhirsch, R. Joss, R. W. Sonntag, C. Ischopp.
Resultate und Indikationen der adjuvanten Chemotherapie beim Mammakarzinom.
Schweiz. med. Wochenschrift 111, 838-845, 1981
15. Burn, J. J.:
Early breast cancer: The Hammersmith trial
Br. J. Surg. Vol. 61, 762-765, 1974
16. Butler, J. A., S. Bretsky, C. Mendenez Botet, D. W. Kinne:
Estrogen receptor protein of breast cancer as a predictor of recurrence.
Cancer 55, 1178-1181, 1985
17. Calle, R., J. P. Pilleron, P. Schlienger:
Conservative management of operable breast cancer:
Cancer 42, 2045-2053, 1978

18. Carey, R., D. Sohler, S. Kaufman, S. A. Weitzman, R. M. Kelley, R. A. Iew, E. Halpern:
Five-drug adjuvant chemotherapy for breast cancer.
Cancer 44, 35-41, 1979
19. Castrup, W., M. Wannenmacher:
Die Strahlenpneumonitis nach Hochvolttherapie des Mamma-
karzinoms.
Röntgen-Blätter 30, 182-187, Thieme Verlag, Stuttgart 1977
20. Chu, F. C. H., F. J. Lin, J. H. Kim, H. Huhs, C. J. Garmatis:
Locally recurrent carcinoma of the breast.
Cancer 37, 2677-2681, 1976
21. Clark, R. M., R. H. Wilkinson, L. J. Mahoney, J. G. Reid,
W. D. MacDonald:
Breast cancer: A 21 year experience with conservative
surgery and radiation.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 976-975, 1982
22. Cocconi, G., V. De Lisi, C. Boni, P. Mori, P. Malacarne,
D. Amadori, E. Giovanelli:
Chemotherapy versus combination of chemotherapy and
endocrine therapy in advanced breast cancer.
Cancer 51, 581-583, 1983
23. Cooper, M. R., A. L. Rhyne, H. B. Mass, C. Ferree, F.
Richards, D. R. White, J. J. Stuart, D. V. Jackson, V.
Howard, A. Shore, C. L. Spurr.
A randomized comparative trial of chemotherapy and
irradiation therapy for stage II breast cancer.
Cancer 47, 2833-2839, 1981
24. Cutler, S. J., F. Ederer:
Maximum utilization of the life table method in
analyzing survival.
J. Chronic. Dis. 8, 699-712, 1958
25. Del Regato, J. A.:
Radiotherapy as a postoperative surgical adjuvant in
the management of cancer of the breast.
Radiology 98, 695-698, 1971
26. Denoix, P.:
Treatment of malignant breast tumors.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1970

27. Donegan, W. L., C. M. Perez-Mesa, F. R. Watson:
A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma.
Surg. Gynecol. Obstet. 122, 529-540, 1966
28. Donegan, W. L.:
The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer.
Cancer 39, 533-538, 1977
29. Donegan, W. L.:
Surgical clinical trials.
Cancer 53, 691-699, 1984
30. Fisher, B., E. Montague, C. Redmond, B. Barton, D. Borland, E. R. Fisher, M. Deutsch, G. Schwarz, R. Margolese, W. Donegan, H. Volk, C. Konvolinka, B. Gardner, J. Cohn, G. Lesnick, A. B. Cruz, W. Lawrence, T. Nealon, H. Butcher, R. Lawton:
Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary operable breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial.
Cancer 39, 2827-2839, 1977
31. Fisher, B., C. Redmond, E. R. Fisher and participating NSABP investigators:
The contribution of recent NSABP clinical trials of primary breast cancer therapy to an understanding of tumor biology - an overview of findings.
Cancer 46, 1009-1025, 1980
32. Fisher, B., M. Bauer, R. Margolese, R. Poisson, Y. Pilch, C. Redmond, E. Fisher, N. Wolmark, M. Deutsch, E. Montague, E. Saffer, L. Wickerham, H. Lerner, A. Glass, H. Shibata, P. Deckers, A. Ketcham, r. Oishi, I. Russell:
Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer.
New. Engl. J. Med. 312, 665-673, 1985
33. Fisher, B., C. Redmond, E. R. Fisher, M. Bauer, N. Wolmark, L. Wickerham, M. Deutsch, E. Montague, R. Margolese, R. Foster:
Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation.
New Eng. J. Med. 312, 674-681 (1985)

34. Fletcher, G. H., E. D. Montague, N. Iypley, J. L. Barker:
Radiotherapy in the management of nondisseminated breast cancer.
In: Textbook of radiotherapy, Fletcher G. H. (Ed.),
527-579, Philadelphia: Lea + Febiger, 1980
35. Gerard, J. P., J. F. Montbarbon, J. L. Chassard, P.
Romestaing, J. M. Ardiet, G. Delaroche, B. Talon, J.
Papillon:
Conservative treatment of early carcinoma of the breast:
Significance of axillary dissection and iridium implant.
Radiotherapy and Oncology 3, 17-22, 1985
36. Haagensen, C. D.:
Treatment of curable carcinoma of the breast.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. vol. 2, 975-980, 1977
37. Haagensen, C. D., a. P. Stout:
Carcinoma of the breast: III, results of treatment,
1935-1942.
Ann. Surg. 134, 151-172, 1951
38. Hahn, P., O. Hallberg, K. J. Vikterlof:
Efficiency of post-operative radiation in carcinoma of
the breast. A comparison between two methods.
Acta. Radio. Ser. Oncol. Radiat. Phys. Biol. 18(2),
113-121, 1979
39. Hamilton, I., A. O. Langlands, R. J. Prescott:
The treatment of operable cancer of the breast; A clinical
trial in the south-east region of Scotland.
Br. J. Surg. 61, 758-761, 1974
40. Handley, R. S.:
A surgeons's view on the spread of breast cancer.
Cancer 24, 1231-1234, 1969
41. Harris, J. R., S. Hellman:
Primary radiation therapy for early breast cancer.
Cancer 52, 2547-2552, 1983
42. Hayward, J.:
Conservative surgery in the treatment of early breast
cancer.
Br. J. Surg. 61, 770-771, 1974

43. Heilmann, H. P.:
Die postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom.
Untersuchungen zur optimalen Dosisverteilung bei Be-
strahlungen der Thoraxwand über tangentielle Stehfelder.
Strahlentherapie 146, 174-189, 268-288, 1973
44. Host, H., J. O. Brennhovd, M. Loeb:
Postoperative radiotherapy in breast cancer - long term
results from the Oslo study.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. Vol 12, 727-732, 1986
45. Host, H., J. O. Brennhovd:
The effect of post-operative radiotherapy in breast cancer.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 3, 1062-1067, 1977
46. Host, H., J. O. Brennhovd:
Combined surgery and radiation therapy versus surgery
alone in primary mammary carcinoma. the effect of ortho-
voltage radiation.
Acta. Radio. (Ther.) Stockholm 14, 25-32, 1975
47. Kaae, S., H. Johansen:
Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the
method of McWhirter for mammary carcinoma.
Ann. Surg. 170, 895-899, 1969
48. Kogelnik, H. D., F. Schneider, W. Kumper:
Wertigkeit der postoperativen Strahlentherapie im kurati-
ven Behandlungskonzept des Mammakarzinoms.
Wien. klin. Wochenschrift 91, 635-641, 1979
49. Lacour, J., M. Le, E. Caceres, T. Koszarowski, U. Veronesi,
C. Hill:
Radical mastectomy versus radical mastectomy plus inter-
nal mammary dissection. Ten year results of an internatio-
nal cooperative trial in breast cancer.
Cancer 51, 1941-1943, 1983
50. Lacour, J., P. Bucalossi, E. Cacers, G. Jacobelli, T.
Koszarowski, M. Le, C. Rumeau-Rouquette, U. Veronesi:
Radical mastectomy versus radical mastectomy plus inter-
nal mammary dissection. Five-year results of an inter-
national cooperative study.
Cancer 37, 206-214, 1976
51. Lane-Clayton, J. E.:

Report of the late results of operation for cancer of the breast.

Nach: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band 7: Weibliche Geschlechtsorgane, 282 Hrsrg.: Lubarsch, O., F. Henke, Berlin 1933

52. Levitt, S. H., R. B. McHugh:
Radiotherapy in the post-operative treatment of cancer of the breast I.
Cancer 39, 924-932, 1977
53. Levitt, S. H., R. B. McHugh:
Radiotherapy in the postoperative treatment of cancer of the breast II.
Cancer 39, 933-940, 1977
54. Margolskee, H., M. Strauss, J. Aurbinder, E. Alvarez, R. Diamond, r. Madden:
Adverse effect of radiotherapy on chemotherapy dosage in breast cancer adjuvant therapy.
Proc. Am Soc. Clin. Oncol. 1, 84, 1982
55. McWhirter, R.:
Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des Brustkrebses.
Strahlentherapie 102, 456-465, 1957
56. Montague, E. D., F. C. Ames, S. R. Schell, M. M. Romsdahl:
Conservation surgery and irradiation as an alternative to mastectomy in the treatment of clinically favourable breast cancer.
Cancer 54, 2668-2672, 1984
57. Montague, E. D., G. H. Fletcher:
The curative value of irradiation in the treatment of nondisseminated breast cancer.
Cancer 46, 995-998, 1980
58. Mourali, N., F. Tabbane, L. R. Muenz, J. Bahi, S. Belhasen, L. S. Kamaraju, P. H. Levine:
Preliminary results of primary systemic chemotherapy in association with surgery or radiotherapy in rapidly progressing breast cancer.
Br. J. Cancer 45, 367-374, 1982
59. Nemoto, T., J. Vana, R. N. Bedwani, H. W. Baker, F. H.

- McGregor, G. P. Murphy:
Management and survival of female breast cancer.
Cancer 45, 2917-2924, 1980
60. Nikkanen, V., M. Linna, S. Toikkanen:
Treatment results in mammary carcinoma stages I - IV.
Acta. Radio. Oncol. 20, 9-18, 1981
61. Notter, G., J. Turesson:
Zur prä- und postoperativen Bestrahlung beim Mamma-
karzinom.
Strahlentherapie 159, 259-266, 1983
62. Patanaphan, V., O. M. Salazar, H. Pussin-Rosillo:
Prognosticators in recurrent breast cancer. A 15-year
experience with irradiation.
Cancer 54, 228-234, 1984
63. Paterson, R.:
Breast cancer. A report of two clinical trials
J. Roy. Coll. Surg. Edinb. 7, 245-254, 1962
64. Paterson, R., M. H. Russell:
Clinical trials in malignant disease. Part III. Breast
cancer: Evaluation of postoperative radiotherapy.
J. Fac. Radiol. 10, 175-180, 1959
65. Recht, A., B. Silver, S. Schnitt:
Breast relapse following primary radiation therapy for
early breast cancer I. Classification, frequency and
salvage.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1271-1276, 1985
66. Regnier, R., T. H. Nguyen, D. Balikdjian, J. Lustman-
Maréchal, P. Smets, H. Darquennes, J. Henry:
Experience of telecobalt therapy in operable breast
cancer at J. Bordet Institute (1969-1975).
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 1517-1523, 1982
67. Rodger, A., E. D. Montague, G. Fletcher:
Preoperative or postoperative irradiation as adjunctive
treatments with radical mastectomy in breast cancer.
Cancer 51, 1388-1392, 1983
68. Roseman, J. M., A. G. James:

The significance of the internal mammary lymph nodes in medially located breast cancer.

Cancer 50, 1426-1429, 1982

69. Rosenman, J. B. S., Ch. Kober, W. Leland, M. Varia, J. Newsome:
Local recurrences in patients with breast cancer at the north carolina memorial hospital (1979-1982).
Cancer 57, 1421-1425, 1986
70. Rossi, A., G. Bonnadonna, P. Valagussa, U. Veronesi:
Multimodal treatment in operable breast cancer. Five-year results of the CMF programme.
Br. Med. J., 1427-1431, 1981
71. Sack, H.:
Weibliche und männliche Mamma.
In: Scherer E. (Hrsg.), Strahlentherapie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1980
72. Sarrazin, D., M. Le, J. Lacour, M. Tubiana:
Die postoperative Strahlentherapie beim Mammakarzinom.
In: Frischbier H. J. (Hrsg.), Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse, Thieme, Stuttgart-New York, 1982
73. Sauer, R.:
Strahlentherapie für technische Assistenten in der Medizin.
München-Wien-Baltimore, Urban und Schwarzenberg, 1984
74. Scarff, R., H. J. Bloom:
The role of histological grading in the study of breast cancer.
Acta. Un. Int. cancer 18, 842-847, 1962
75. Schmidt-Matthiesen, H.:
Gynäkologie und Geburtshilfe
Stuttgart-New York, Schattauer, 1982
76. Senn, H. J.:
Adjuvante Chemotherapie beim operablen Mammakarzinom.
Krankenhausarzt 58, 826-844, 1985
77. Senn, H. J., R. Amgwerd, W. F. Jungi, R. Hochuli, J. Ammann, G. Engelhart, C. Heinz, A. Wick, F. Enderlein, G. Creux, B. Simon, R. Lanz, R. Bigler, S. Seiler:
Adjuvant chemotherapy with CMF in node-negative and

node-positive breast cancer - intermediate report at four years.

Cancer research 80, 177-184, 1982

78. Stjernsvärd, J.:
Adjuvant radiotherapy trials in breast cancer.
Cancer 39, 2846-2867, 1977
79. Sulkes, A.:
The effect of postoperative radiotherapy on the feasibility of optimal dose of CMF in stage II breast carcinoma.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9, 17-21, 1983
80. Sutherland, C. M., J. M. Frances:
Long-term survival and prognostic factors in patients with regional breast cancer (skin, muscle, and/or chest wall attachment).
Cancer 55, 1389-1397, 1985
81. Spiessl, B. (Hrsg.):
TNM-Atlas: Illustrierter Leitfaden zu TNM-, pTNM-Klassifikation / UICC
Berlin, Heidelberg, New York; Springer 1985
82. Toonkel, M. C., J. Fix, L. H. Jacobson, J. J. Schneider, C. B. Wallach:
Postoperative radiation therapy for carcinoma of the breast: Improved results with elective irradiation of the chest wall.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8, 977-982, 1982
83. Tormey, D., V. E. Weinberg:
A randomized trial of five and three- drug chemotherapy and chemoimmunotherapy in women with operable node-positive breast cancer.
J. Clin. Oncol. 1, 138-146, 1983
84. Iubiana, A., D. Sarrazin:
A reappraisal of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer: The new light on the internal mammary chain role.
In: Mouridsen, A. P., T. Palshof (Ed.): Breast cancer, experimental aspects. Pergamon Press, 243-249, 1982
85. Urban, J. A., M. A. Margani:
Significance of internal mammary lymph node metastases

in breast cancer.

Am. J. roentgen., 111-130, 1971

86. Valagussa, P., G. Bonnadonna, U. Veronesi:
Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients.
Cancer 41, 1170-1178, 1978
87. Veronesi, U., A. Banfi, R. Saccozzi, B. Salvadori, R. Zucali, C. Uslenghi, M. Greco, A. Luini, F. Rilke, L. Sultan:
Conservative treatment of breast cancer.
Cancer 39, 2822-2826, 1977
88. Veronesi, U., R. Saccozzi, M. D. Vecchio, A. Banfi, C. Clemente, M. delena, G. Gallus, M. Greco, A. Luini, E. Marubini, G. Muscolino, F. Rilke, B. Salvadori, A. Zecchini, R. Zucali:
Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast.
New Engl. J. Med. 305, 6-11, 1981
89. Wallgren A., O. Arner, J. Bergström, B. Blomstedt, P. O. Granberg, L. Raf, C. Silfversward, J. Einhorn:
Radiation therapy in operable breast cancer: Results from the Stockholm trial on adjuvant radiotherapy.
Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12, 533-537, 1986
90. Wallgren, A., O. Arner, J. Bergstrom, B. Blomstedt, P. O. Granberg, L. Karnström, L. Raf, C. Silfversward:
The value of preoperative radiotherapy in operable mammary carcinoma.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 287-290, 1980
91. Wander, H. E., G. A. Nagel:
Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom.
Deutsches Ärzteblatt 80. Jg. Heft 42, 47-53, 1983
92. Weichselbaum, R. R., A. Marck, S. Hellman:
The role of postoperative irradiation in carcinoma of the breast.
Cancer 37, 2682-2690, 1976
93. Willich, N.:
Strahlentherapie des Mammakarzinoms

mta praxis 30, 384-388, 1984

94. Withers, H. R., L. J. Peters:
Biologic aspects of radiation therapy.
In: Fletcher, G. H. (Ed.): Textbook of radiotherapy
105-180, Lea + Febiger, Philadelphia, 1980.
95. Zimmermann, K. W., E. D. Montague, G. H. Fletcher:
Frequency, anatomical distribution and management of
local recurrences after definitive therapy for breast
cancer.
Cancer 19, 67-74, 1966

Herrn Prof. Dr. J. Lissner danke ich für die Möglichkeit,
die vorliegende Arbeit in seiner Klinik anfertigen zu können.

Herrn Dr. N. Willich gilt besonderer Dank für die Überlassung
des Themas sowie für die wertvollen Ratschläge und die ge-
duldige Unterstützung während der gesamten Zeit.

Für die Beratung bei der Dokumentation und statistischen Aus-
wertung der Daten danke ich Frau Seiffert vom Biometrischen
Zentrum und Herrn Thieme vom Tumorzentrum.

Lebenslauf

Am 21. Februar 1961 wurde ich als Sohn von Franz Zeschick, Kfz-Meister und Edeltrude Zeschick, geborene Kindler, Hausfrau in Lindau geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule von 1967 bis 1971 in Lindau-Reutin und Weißensberg, wechselte ich auf das Bodenseegymnasium Lindau über. Dort besuchte ich den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig und legte 1980 das Abitur ab.

Zum Wintersemester 1980 schrieb ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München ein. Zunächst studierte ich ein Semester Physik, bevor ich im Sommersemester 1981 das Medizinstudium begann.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Frühjahr 1983 ab. Das erste und zweite Staatsexamen absolvierte ich 1984 beziehungsweise 1986.

Im Mai 1987 schloß ich mein Studium mit dem dritten Staatsexamen ab.

